

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **JENNIFER ADRIANA TRICALLOTIS GUERRA** con C.I. 1713385712 autora del trabajo de graduación intitulado: **"MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS FEBRILES CON Y SIN BACTEREMIA, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DE LA CLÍNICA SANTA ANA, GRUPO HOSPITALARIO SAN VICENTE, ESTRASBURGO, FRANCIA, PERÍODO DE MAYO A NOVIEMBRE 2014"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 29 de marzo del 2016



Jennifer Adriana Tricallotis Guerra
C.I. 1713385712

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

**Mortalidad y Factores de Riesgo en pacientes
oncohematológicos febriles con y sin bacteremia, hospitalizados
en el Servicio de OncoHematología de la Clínica Santa Ana,
Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, período
de Mayo a Noviembre 2014.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

Dra. Jennifer Tricallotis Guerra

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Ramiro Cevallos

DIRECTOR METODOLOGICO: Dr. Alvaro Villacrés

I. Índice:

I. Índice.....	Página 2
II. Abreviaturas.....	Página 6
III. Agradecimientos.....	Página 8
IV. Resumen/ Abstract	Página 9
V. Planteamiento del problema.....	Página 10
VI. <i>Fundamento teórico</i>	Página 12
1. De un sistema de defensa intacto, al cáncer y la susceptibilidad a infecciones	
2 ¿Y qué es la fiebre en el paciente oncológico?.....	Página 14
2.1. ¿Qué la causa?	Página 15
2.2. Breve recuento histórico.....	Página 16
2.3. Fisiopatología de la fiebre.....	Página 18
2.4 La fiebre en el paciente oncohematológico.....	Página 19
2.5 Fiebre asociada a citostáticos.....	Página 20
2.6. Evaluación clínica y de laboratorio en el paciente oncohematológico	
febril.....	Página 24
3. Scores de evaluación pronóstica.....	Página 25
3.1. Score CISNE 2015.....	Página 25
3.2. Score de MASCC.....	Página 26
3.3 Score SOFA.....	Página 26
4. Otros parámetros de laboratorio a tener en cuenta:	
4.1 El impacto de la eosinopenia.....	Página 27
4.2 El impacto de la anemia.....	Página 28
4.3. El impacto de las alteraciones plaquetarias.....	Página 29
4.4 Alteraciones de la función renal.....	Página 32
4.5 Alteraciones en la función hepática.....	Página 34
4.6 Detección y utilidad de los reactantes de fase aguda en el paciente	
oncohematológico.....	Página 36
5. Infecciones en el paciente oncohematológico	
5.1. Bacteremia en pacientes inmunodeprimidos.....	Página 39
5.2 El rol del hemocultivo en el paciente con cáncer.....	Página 40
5.3. Detección de infecciones mediante técnicas de serología en pacientes	
inmunodeprimidos.	Página 41

a. Estudios Virales.....	Página 41
b. Estudios para hongos.....	Página 44
c. Estudios para parásitos.....	Página 45
5.4. Los corticoides y su rol en la ausencia de bacterias en los cultivos.....	Página 45
6. Infecciones frecuentemente asociadas al paciente oncológico.....	Página 46
a. Infecciones respiratorias.....	Página 46
b. Infecciones genitourinarias.....	Página 48
c. Infecciones de sitio quirúrgico.....	Página 49
7. Vigilancia de infecciones en paciente oncológico.....	Página 49
8. Vigilancia antibiótica en Francia y Europa: perspectivas para el 2016.....	Página 51
9. Desnutrición, Caquexia e Infecciones: ¿Una asociación mortal?	
9.1. Fisiopatología.....	Página 54
9.2. Síntomas y clínica de la caquexia en el cáncer.....	Página 57
9.3 Scores de evaluación nutricional en el paciente oncohematológico	
a. La albúmina.....	Página 58
b. Índice de Buzby.....	Página 58
c. Índice de Masa corporal.....	Página 59
9.4. Estudio y seguimiento de pacientes con infecciones: <i>el curioso caso del paciente oncológico</i>	Página 59
a. Seguimiento nutricional.....	Página 59
b. Medidas no farmacológicas.....	Página 60
c. Regímenes de ejercicio.....	Página 60
d. Tratamiento farmacológico.....	Página 61

VII. Materiales y métodos

1. Objetivos.....	Página 63
2. Hipótesis.....	Página 64
3. Variables.....	Página 64
4. Metodología.....	Página 65

5. Tipo de Estudio.....	Página 67
6. Métodos.....	Página 68
 VIII. Resultados	 Página 72
IX. Discusión	Página 87
X. Conclusiones.....	Página 96
XI. Bibliografía.....	Página 97
XII. Anexos.....	Página 106

TABLAS:

1. Tabla de variables	Página 64
2. Tabla de definiciones operacionales.....	Página 65
3. Procedimientos para recolección de gráficos.....	Página 70
4. Tabla 1: Frecuencia de gérmenes aislados en Hemocultivos dentro del primer y quinto día de hospitalización	Página 77
5. Tabla 2: Bacterias encontradas en los hemocultivos día 1.....	Página 79
6. Tabla 3: <i>Comparación según mortalidad a 30 días de las variables continuas de pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre</i>	Página 84
7. Tabla 4: <i>Comparación según mortalidad a 30 días de las variables categóricas de pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre</i>	Página 85
8. Tabla 5: <i>Resultados individuales del modelo de regresión logística para explicar la mortalidad de pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre</i>	Página 85
9. Tabla 6: <i>Resumen del Modelo de regresión logística para explicar la mortalidad de pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre</i>	Página 86

GRAFICOS:

1. Gráfico 1: <i>Distribución Etaria de pacientes oncológicos no neutropénicos Hospitalizados con fiebre</i>	Página 73
2. Gráfico 2: <i>Frecuencia de los tipos de tumores encontrados en pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre</i>	Página 74
3. Gráfico 3: <i>Frecuencia de pacientes según el conteo de Leucocitos al momento del ingreso</i>	Página 75
4. Gráfico 4: <i>Frecuencia de Pacientes según la temperatura corporal al momento de ingreso</i>	Página 76
5. Gráfico 5: <i>Distribución según el Índice de Masa Corporal de los pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre</i>	Página 78

6. Gráfico 6: *Distribución de los pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre según el Índice nutricional de Buzby valorado al décimo día de hospitalización.....Página 79*
7. Gráfico 7: *Comparación según el género del estado nutricional por Índice de Buzby..... Página 80*
8. Gráfico 8: *Comparación según estado nutricional por Índice de Buzby y mortalidad a treinta días en pacientes oncológicos febriles no neutropénicos.....Página 81*
9. Gráfico 9: *Comparación de la mortalidad a 30 días según el conteo de Leucocitos al ingreso.....Página 83*

II. ABREVIATURAS:

ADN: Acido desoxirribonucleico

A.C: Antes de Cristo

AINES: Anti inflamatorios no esteroideos

ASCO: American Society of ClinicalOncology

ATP: Adenosintrifosfato

AT-III: antitrombina III

CID: Coagulación intravascular diseminada

CISNE: Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia

ECAS: EuropeanSurveyonCancer Anemia

EPA: ácido eicosapentaenoico

ERV: Enterococos resistentes a vancomicina

ESMO: EuropeanSocietyfor Medical Oncology

CD:Cluster differentiation

CMVH:Citomegalovirus

GHSV: Grupo Hospitalario San Vicente

Hb: Hemoglobina

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

IASS: Infecciones asociadas a servicios de Salud

IL: Interleucina

IMC:Indice de masa corporal

IRct: Insuficiencia renal crónica terminal.

LBA: lavado broncoalveolar

LLC: Leucemia linfocítica crónica

MASCC:Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

MDMA: 3,4-methylene dioxymethamphetamine

MDRD:Modificación of Diet in Renal Disease

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PCR: Proteína C Reactiva

PCRt: técnica de reacción en cadena de polimerasa

PCT: Procalcitonina

SAMR: Staphylococcus Aereus resistente a metilina

SIRS: Síndrome inflamatorio de respuesta sistémica

SNC: Sistema Nervioso Central

SMM: Sistema monocítico - macrofágico

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment score

SSRIs: inhibidores de la recaptación de la serotonina

TNF: Factor de necrosis tumoral

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VBK: Virus BK

VEB: Virus Epstein- Barr

VJC: Virus JC

VHH: Virus herpes humano

WHO: World Health Organization

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana

5- HT1A: 5 – Hidroxitriptamina

III. Agradecimientos:

“La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.”

Gregorio Marañón, 1887-1960.

Médico y escritor español.

A la Voluntad... esa infinita capacidad del ser humano a llevar proyectos que pueden parecer imposibles en un inicio, a ella agradezco esta tesis, que lleva no sólo la conclusión de una investigación, sino la consecución de un sueño de infancia. Fue a través de la voluntad de mi familia, de mis maestros, de los increíbles seres humanos que me dieron la mano durante mi carrera, que pude lograr acabarla y trabajar en Francia por 1 año. Esta tesis demoró mucho más, sin embargo, sus resultados no son sólo valores numéricos, sino una sed de conocimiento por la Clínica dirigida al paciente oncológico, a ellos va dirigido este esfuerzo, y espero con el tiempo serles de utilidad.

Se la dedico a mi hija Catalina, aún dentro mío mientras escribo estas líneas, por la fantástica y surreal aparición de ella en mi vida, gracias por tus pataditas de cada día y espero poder ser la mamá que necesitas, y que sepas que nunca nadie estuvo antes de mi profesión hasta que llegaste tú.

IV. RESUMEN:

En los pacientes con cáncer, la fiebre ocurre en cualquier etapa de la enfermedad, las infecciones son en su mayoría, la etiología más frecuente⁴ y la bacteremia determina una mayor mortalidad intrahospitalaria tanto de origen comunitario como nosocomial.¹² Por ello el objetivo de esta investigación es determinar los factores asociados a la mortalidad a 30 días, en pacientes oncológicos, no neutropénicos febriles con y sin bacteremia en la Clínica Santa Ana, (GHSV), de Mayo a Noviembre 2014, Estrasburgo- Francia. Mediante un estudio observacional, analítico, de cohorte prospectivo. Incluía hombres y mujeres mayores de 18 años hospitalizados en el Servicio de Oncohematología con diagnóstico oncológico confirmado en cualquier estadio clínico y la presencia de fiebre o equivalente. Se excluyó de este estudio pacientes neutropénicos (neutrófilos menores a 1000 células/mL) y pacientes con indicación de manejo paliativo. *Resultados:* Se incluyeron 108 pacientes, el 29.6%(n=32) fallecieron a los 30 días de su ingreso al estudio. Se obtuvo una muestra homogénea: adultos mayores (68.1±12.9 años), caquéticos (62%(n=67)), cáncer avanzado (95.4). Consideramos infectados al 44.4%(n=48) de los pacientes, de los cuales 8.3%(n=9) tuvieron criterios de sepsis, con un 42.6% de bacterémicos al ingreso. De las variables estudiadas, en la regresión logística sólo la asociación cáncer avanzado – caquexia – leucocitosis podría ser una causa de mortalidad que explique hasta el 19,2% de los fallecimientos a 30 días. *Conclusiones:* Fueron determinantes globales de la mortalidad a 30 días: adultos mayores, caquéticos, con cáncer en estadios avanzados y/o progresados y que presentaron al ingreso fiebre. La presencia de bacteremia al ingreso y al 5to día no se asoció a mayor mortalidad a 30 días.

Palabras clave: Cáncer, mortalidad en cáncer, fiebre oncológica, bacteremia oncológica.

ABSTRACT:

In patients with cancer, fever occurs at any stage of the disease, infections are mostly the etiology⁴ and bacteremia determines a higher hospital mortality and morbidity. Therefore the aim of this research is to determine the factors associated with 30-day mortality in cancer patients febrile non- neutropenic with and without bacteremia in the Clinica Santa Ana, (GHSV), from May to November 2014, Strasbourg-France with an observational, analytical, prospective cohort study. We included men and women over 18 years hospitalized in the Service Oncohematology with oncological diagnosis confirmed at any clinical stage and the presence of fever or equivalent. It was excluded from this study neutropenic patients (neutrophils < 1000 cells / mL) and patients with palliative treatment indication. Results: 108 patients, 29.6% (n = 32) of this patients died within 30 days of study entry were included. Majoritie of seniors (68.1 + 12.9 years), cachectic (62% (n = 67)), advanced cancer (95.4%): a homogenous sample was obtained. We believe infected at 44.4% (n = 48) patients, of which 8.3% (n = 9) had sepsis criteria, with 42.6% of bacteremias. Of the variables studied, the only important logistic regression were between the association with advanced cancer, cachexia and leukocytosis that could may be explain the cause of mortality up to 19.2% of deaths to 30 days. Conclusions: They were global determinants of 30-day mortality: the elderly, cachectic, with advanced cancer and / or progressed and fever. The presence of bacteremia at 1st day and 5th day were not associated with increased mortality at 30 days.

Keywords: Cancer, cancer mortality, fever oncology, oncology bacteremia.

V. Planteamiento del problema

El Cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Se prevé que los casos anuales aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas¹.

En Salud, nos vemos confrontados a la necesidad de llegar al diagnóstico de la neoplasia, a estudiar las complicaciones derivadas de su enfermedad y a tratarlas continuamente. Los factores asociados a la mortalidad en el paciente oncológico resultan no tan claros a la hora del abordaje clínico de un paciente no neutropénico. Habitualmente el oncólogo solicita la valoración del paciente cuando éste presenta fiebre, o cuando la misma no ha sido superada o no se considera de origen tumoral, el problema surge en que la fiebre, en los pacientes con cáncer, puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad, siendo muchas veces una de las manifestaciones mediante las cuales se diagnostica la neoplasia².

El estudio de la fiebre en el paciente con neoplasia, es complejo, pues requiere un conocimiento profundo de las diversas variables que pueden confundir el diagnóstico certero. De ello depende la realización de exámenes pertinentes, un tratamiento correcto y pertinente tanto en el inicio como en su duración, que determinan el pronóstico de mortalidad a corto y mediano plazo³.

Entre las causas comunes de fiebre se toma en cuenta como etiología la misma neoplasia, la inflamación persistente derivada de la progresión neoplásica, los fármacos, las enfermedades neurológicas asociadas y su consecuente incremento en el termostato hipotalámico, las transfusiones sanguíneas y las enfermedades asociadas. A esto se suma, otras complicaciones como hemorragia, deshidratación y la constipación muy frecuente en el medio hospitalario⁴. Pese a todo ello, las infecciones son en su mayoría, la etiología de la fiebre, tanto en pacientes oncológicos paliativos como los que no lo son⁵.

El estudio de la fiebre en el paciente oncológico, ha sido investigado principalmente en los pacientes neutropénicos, en los cuales se conoce que, valores de neutrófilos menores a 500cel/mL³ (especialmente si este valor disminuye rápidamente) constituyen un alto riesgo para infecciones bacterianas severas o fúngicas. Aunque actualmente existen los factores de

crecimiento de colonias de granulocitos que evitan estos descensos, aún es frecuente en el curso de un tratamiento por cáncer, es allí que el rol de la profilaxis o la utilización de Scores de riesgo de complicaciones, por ejemplo mediante el MASCC o Score de Talcotts en pacientes neutropénicos, los que no son aplicables a los pacientes que ingresan con valores de leucocitos fuera de este rango⁶.

La mortalidad hospitalaria en pacientes neutropénicos con fiebre, se estima a nivel global de 11% en neoplasias de tumor sólido y 15% en hematológicas, aumenta a 18% en las bacteremias por especies gram-negativas y 5% en bacteremias de especies grampositivas².

Se ha descrito el espectro bacteriano durante o después del tratamiento quimioterápico en neutropénicos febriles. El tipo de bacterias responsables ha variado, con especies Gram negativas en 1960, en los años 70 con mayoría de bacterias Gram positivas, en la actualidad, con una mayoría de estafilococos coagulasa negativos⁷.

Pero, ¿qué pasa con el paciente oncológico en tratamiento activo no neutropénico que acude con fiebre, como se comporta la mortalidad?, ¿qué nos dice la literatura y en qué ha cambiado su manejo en los últimos años?. ¿Por qué debemos esperar la neutropenia para estratificar el riesgo?, y ¿por qué no consideramos al paciente con cáncer como inmunocomprometido hasta que la neutropenia nos lo diga?

VI. Fundamento Teórico

1. De un sistema de defensa intacto, al cáncer y la susceptibilidad a infecciones:

Sin profundizar en los aspectos básicos de la constitución y desarrollo del sistema inmune, cabe señalar que este funciona de modo complejo, con interrelaciones a múltiples niveles, lo que ha llevado en los últimos años a comprender y vislumbrar en una pequeñísima proporción los alcances de su disbalance. Y es que para su función de “protección y vigilancia” requiere superficies cutáneas intactas, una mucosa colónica y una flora en equilibrio, mediante un status nutricional óptimo así como otros factores externos

medioambientales que con el devenir de la vida “desarrollada” son lamentablemente difíciles de reproducir.

Estos factores que a simple vista son sencillos, son en su estudio sumamente complejos en el paciente con cáncer como en el que no lo tiene. La existencia de células tumorales implica una serie de cambios y “permisos” que evadió la célula normal para transformarse. Esta alteración de la función de vigilancia (hoy llamada inmunosupresión) y las estrategias heterogéneas de escape y la variedad de efectores inmunes que contienen los tumores, así como las impredecibles respuestas a las inmunoterapias tumorales, sugieren que existen gran cantidad y variedad de interacciones Tumor:Sistema inmune.

Esta función de supresión tumoral extrínseca del sistema inmune en el paciente con cáncer, requiere un refinamiento en la concepción del paciente y su abordaje. La apreciación de los factores de riesgo en este grupo de pacientes es esencial, para conocer el rol que juegan en cada individuo. Como se sabe, los efectos de la neutropenia o la linfopenia son conocidos, pero otras toxicidades especialmente aquellas que afectan la barrera cutánea y mucosa, trasplantes, quimioterapia y medicamentos utilizados como adyuvantes a la medicación habitual, provocan un desbalance inmunitario que ya se encontraba inclinado a una “supresión” defectuosa de sus funciones. Esta alteración en este caso se suma a las otras que afectan todas las funciones del sistema inmune innato y humoral¹⁰.

La inmunosupresión celular, a diferencia de otros tipos de pacientes como los infectados por VIH, los trasplantados de órgano sólido o los que padecen enfermedad-injerto contra huésped tras un trasplante alogénico de médula ósea, no suele tener tanta relevancia como la neutropenia en los pacientes oncológicos no complicados. Sin embargo el uso de dosis altas de esteroides en algunos pacientes y sobre todo la utilización en los últimos años de análogos de purina como cladribina o fludarabina, que producen una profunda inmunosupresión celular, ha hecho cambiar esta situación en los últimos años.

Prácticamente todas las drogas citotóxicas usadas en el tratamiento del cáncer tienen efectos deletéreos en la proliferación normal de las células progenitoras hematopoyéticas.

La radiación induce clínicamente una granulocitopenia importante, dependiendo lógicamente de la dosis irradiada, la dosis total y el área. En el caso por ejemplo del paciente transplantado se realiza una radiación de todo el cuerpo, con su consecuencia lógica.

En el paciente con neutropenia profunda la fiebre aparece casi siempre como parte de las manifestaciones clínicas de un sistema hematopoyético que lucha por regenerarse¹¹.

2. ¿Y qué es la fiebre en el paciente oncológico?

Como muchos otros signos/síntomas/enfermedades en medicina, la fiebre no posee una definición exacta. Lo que llamamos "definición clásica" viene dado por un estudio observacional realizado por C. Wunderlich y col en 1992, en donde se realizó un seguimiento a 148 personas "sanas" de edades entre 18-40 años, con registros de temperatura a nivel oral en diferentes horas (en total 700 reportes), de esto se extrajo que la media de temperatura "normal" es entre 35,6°C - 38,2°C, con una media de 36,8°C ± 0.4°C.

En el paciente oncológico nos enfrentamos a varios problemas:

El primer problema es el lugar de toma de la temperatura, actualmente se sabe que la temperatura rectal es generalmente 0.6°C mayor que la oral, y que las más próximas a la temperatura central son las del esófago inferior y la timpánica. Hasta la técnica influye en la toma de la temperatura: si es termómetro clásico (de mercurio) o electrónico, si se mide a nivel oral, ótico, rectal, etc. Estas consideraciones no serán ampliadas en este protocolo, pero sus consideraciones serán tomadas en cuenta en la explicación de las variables.

El segundo problema, la variación diaria, como se ha visto es típicamente de 0,5°C. Sin embargo, en los pacientes febriles estas variaciones pueden ser de hasta más de 1°C, y es que durante una enfermedad febril, los valores y variaciones se mantienen pero sobre una meseta más alta.

El tercer problema, otras posibles causas de elevación de temperatura que deben ser tomadas en cuenta como la estacional (meses de verano por ejemplo aunque no existe un

acuerdo al respecto), el estado postprandial en donde la temperatura puede aumentar hasta 0.6°C, El embarazo y la disfunción endocrinológica, la menstruación, el estado nutricional pues se ha visto que en pacientes desnutridos no se logra la elevación de temperatura que se observa en otros pacientes, medicamentos, reacciones alérgicas, entre otras causas que se analizarán posteriormente en este capítulo¹².

El cuarto problema, el médico..y es que muchas veces nos dejamos llevar por registros, procesos, y en el camino hemos olvidado la Clínica. Si bien es un parámetro subjetivo, la fiebre y la temperatura normal de un individuo, requiere el conocimiento y experiencia del observador, tenemos dificultades en observar, guiados por parámetros más estáticos que como médicos nos hacen sentir más seguros.

En la definición de fiebre clásica utilizada se habla del signo (y todas sus variaciones), pero en buena hora, cada vez más nos acercamos a definirlo más como un síndrome (síntoma + signo), una respuesta fisiológica percibida por nuestro paciente y contada como tal.

2.1. Qué la causa?

En los pacientes con cáncer, la fiebre ocurre en cualquier etapa de la enfermedad, siendo muchas veces una de las manifestaciones mediante las cuales se diagnostica la neoplasia. Entre las causas comunes de fiebre se encuentra la misma neoplasia, la inflamación persistente derivada de la progresión neoplásica, los fármacos, las enfermedades neurológicas asociadas y su consecuente incremento en el termostato hipotalámico, las transfusiones sanguíneas y las enfermedades asociadas. A esto se suma, otras complicaciones como hemorragia, deshidratación y la constipación muy frecuente en el medio hospitalario.

Pese a todo ello, las infecciones son en su mayoría, la etiología de la fiebre, tanto en pacientes oncológicos paliativos como los que no lo son¹³.

Dado que la bacteremia determina una mayor mortalidad intrahospitalaria tanto de origen comunitario como nosocomial, aunque ésta última en mayor proporción, en el paciente oncológico es recomendable que cuando presenta fiebre se tomen muestras (mínimo 2 sets

de hemocultivos) para su estudio, dado que es un paciente en el que pueden existir infecciones de un conjunto muy variado de bacterias¹⁴.

A nivel de la flora habitual del paciente oncológico, existe la evidencia que mientras más avanzada sea la etapa del tratamiento supone mayores intervenciones y por tanto, varias manipulaciones de catéteres, limpiezas, cirugías, etc. Esto altera el equilibrio del ecosistema “natural” del individuo y lo lleva a colonizarse de una flora de tipo nosocomial; además medicamentos de uso habitual como el omeprazol y los H2 alteran además la composición del jugo gástrico que ve alterada su función de protección mediante la acidez, dando lugar al crecimiento de bacterias (especialmente estreptococos), con serias repercusiones en la vida de los pacientes dada la alta incidencia de sepsis por estos microorganismos⁷.

2.2. Breve recuento histórico

Del latín *febris*, su observación tiene como referencia más antigua, las inscripciones cuneiformes del Imperio Acadio del siglo VI A.C.

Sin embargo, la construcción teórica de la fiebre, surge con el griego Empédocles de Agrigento (siglo V AC), quien proponía la necesidad del equilibrio y balance entre los cuatro humores corporales: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema a similitud con las cuatro raíces del mundo- fuego, aire, agua y tierra- sometidas a dos fuerzas: el Amor, que las une, y el Odio, que las separa. La salud consiste por tanto en su equilibrio. La fiebre (fuego) debe ser apagada, y es la demostración del aumento de la bilis negra. La doctrina de la raíces, siendo Hipócrates quien los llamó *humores*, fue utilizada en la medicina antigua, siendo el *Corpus Hippocraticum*, atribuido a Galeno (131 – 201 DC), en donde aparecen los constituyentes definitivos de los elementos de la naturaleza. Tomaba en cuenta las estaciones, la familia (induciendo el papel de la genética), las circunstancias externas, evitando caer en causas divinas que eran las creencias de ese entonces. Llegó incluso a inducir la importancia de la dieta en el paciente con fiebre, y su reflexión sobre el hombre lo llevó a escribir el *tratado sobre la dieta*, todo en un esfuerzo completo y sistemático –

alimenticio y curativo- por superar a sus predecesores y por demostrar que las enfermedades no atacan de improviso sino que existe la posibilidad de una *prodiagnosis*, siendo esta la raíz de nuestra necesidad de prevención en medicina y pronósticos, lo que va seguido de la observación racional sobre todos los hechos fisiológicos y patológicos.

Hipócrates fue un teórico pero no se limitó a observar, desarrolló hipótesis y las dirigió a su *praxis*, y con todo ello fundó los principios de la medicina como la conocemos.

Lamentablemente, luego del gran avance en la Grecia antigua, y saltándome de modo intencional cientos de malaventuradas prácticas en pacientes con fiebre como durante la Edad Media, en donde hasta las posesiones demoníacas se añadieron como posible mecanismo de producción (iríamos todos a la hoguera?), es en el siglo XVIII, junto al descubrimiento de la circulación sanguínea de Harvey y el nacimiento de la química que se hipotetizó que la fiebre se produciría por la fricción existente en el sistema vascular, como resultado de la fermentación y putrefacción que ocurre en la sangre y los intestinos. Aunque suene extraño, esto motivó los trabajos de Claude Bernard, con respecto a los procesos metabólicos que producen el calor del cuerpo (conducción, evaporación, etc) gracias a los cuales actualmente podemos tener una visión más clara de los mecanismos de la fiebre y el control de la temperatura.

El origen de la práctica de la toma de temperatura como ayuda al diagnóstico no es muy claro. El dato más antiguo de un instrumento de medición data del 1er o 2do siglo A.C., por Philo de Bizancio y el Héroe de Alejandría. Es en todo caso, casi seguro que Galileo fue el primero en construir un termómetro de aire cuando trabajaba en la Universidad de Padua en 1592¹⁵.

De todos modos, sólo fue después de 1868 que se asumió como práctica habitual en medicina, cuando Carl Reinhold August Wunderlich publicó *The course of Temperature* en la revista *Diseases*, dando especial importancia a la temperatura sobre los 37 grados, en este libro en donde además describía las variaciones diurnas y alertaba que la temperatura normal en realidad dependía de cada persona¹⁶.

2.3. Fisiopatología de la fiebre

El calor corporal es generado por todas las células del organismo.

En un nivel mitocondrial, la energía deriva del catabolismo de los metabolitos como la glucosa que es usada en ciclos oxidativos para la obtención de ATP (Adenosintrifosfato).

En reposo, el calor se genera a partir de diferentes estructuras internas (ejm: peristalsis, producción de ácido biliar, contracciones miocárdicas, circulación), y las reacciones bioquímicas internas encargadas de mantener la energía para el funcionamiento del cuerpo.

El calor que se produce, no permanece en el interior de los órganos vitales, es distribuido por todo el cuerpo a través del sistema circulatorio en asociación con reflejos nerviosos, que permiten aumentar o disminuir el flujo sanguíneo tanto a las diferentes estructuras internas como el ritmo de pérdida a través de la piel o superficies mediante la conducción, convección, radiación y evaporación.

Estos mecanismos de termorregulación requieren un continuum de estructuras nerviosas y conexiones que van desde el hipotálamo al sistema límbico a través de redes cerebrales y la formación reticular hacia la médula espinal y ganglios simpáticos.

De modo específico, la regulación de la temperatura a nivel cerebral, sucede en el área preóptica, incluyendo áreas laterales y mediales, hipotálamo anterior y Septum.

Varios estudios se han conducido para establecer que la red sináptica a este nivel regula y conduce la respuesta a la fiebre, incluye 4 tipos de neuronas: las sensibles al calor, las insensibles a la temperatura, perdedoras de calor y neuronas productoras de calor.

- Las neuronas sensibles al calor del hipotálamo, integran las aferencias de los órganos internos y la información periférica orientando sus dendritas de modo medial y lateral para recibir las aferencias de los termorreceptores cutáneos.
- Las neuronas insensibles a la temperatura envían señales para mantener el punto de ajuste a 37.1°C en promedio, mientras que las neuronas sensibles a la temperatura permiten aumentar los mecanismos de pérdida del calor a través de neuronas efectoras, siendo a su vez sensibles a los diferentes pirógenos¹⁷.

Los pirógenos son sustancias producidas por células mononucleadas o fagocitos a una amplia gama de estímulos que tienen la capacidad de elevar el centro termorregulatorio (que en realidad no es un único centro sino una serie de estructuras profundas del cerebro interconectadas) y alterar el "punto de ajuste". Atravesando o no la barrera hematoencefálica, tienen la capacidad de producir otros mediadores que del mismo modo pueden actuar a nivel del centro, llegando a producir niveles variados de prostaglandina E, en diferentes áreas, como el organum vasculosum de la lámina terminalis así como otros órganos circumventriculares. Cualquiera que sea el tipo de pirógeno producido, el efecto primario siempre será el de disminuir la capacidad de alarma de las neuronas sensibles al calor, llegando a activar la producción de calor y la disminución de su pérdida.

Varios de los pirógenos internos pueden ser producidos como consecuencia de enfermedades sistémicas, tales como enfermedades autoinmunes, neoplasias y alteraciones hematológicas de significado incierto. No es objetivo de este capítulo analizar los diferentes pirógenos, sin embargo, se comentarán a lo largo del marco teórico dirigidos a analizar el comportamiento de la fiebre en el paciente oncohematológico¹⁸.

2.4 La fiebre en el paciente oncohematológico:

En los pacientes con cáncer, la fiebre ocurre en cualquier etapa de la enfermedad, siendo muchas veces una de las manifestaciones mediante las cuales se diagnostica la neoplasia (ESMO 2010). Se reconoce como etiología la misma neoplasia, la inflamación persistente derivada de la progresión neoplásica, los fármacos, las enfermedades neurológicas asociadas y su consecuente incremento en el termostato hipotalámico, las transfusiones sanguíneas y las enfermedades asociadas. A esto se suma, otras complicaciones como hemorragia, deshidratación y la constipación muy frecuente en el medio hospitalario³.

2.5 Fiebre asociada a citostáticos:

Definida como “*un episodio febril en el transcurso de la administración de una droga, cuando ninguna otra causa de fiebre es evidente, luego de un examen clínico minucioso y negatividad en el laboratorio de extensión*”¹⁹

La fiebre en el transcurso de la administración de un medicamento puede ser la única manifestación de reacción adversa al medicamento en 3 a 5% de los casos, su reconocimiento es importante, pues la falta de sospecha clínica de este evento conlleva más días de hospitalización, mal uso de antibióticos y tratamientos²⁰.

Base fisiopatológica: Los mecanismos de la fiebre inducida por fármacos son múltiples y no son comprendidos hasta el momento en su totalidad¹²:

Se reconocen 5 tipos de mecanismos:

1. ***Reacción de hipersensibilidad:*** Es la causa más común. La aparición precoz o en menos de 24 horas hace pensar en un mecanismo tipo I, mediado por IgE y la aparición tardía después de 48 horas de la administración del fármaco, en un mecanismo de hipersensibilidad celular o tipo IV, con casos desde 3 semanas a años luego de la aplicación del medicamento. El retiro del medicamento bien puede ayudar a la defervescencia de la fiebre en las 48 – 72 horas, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico, pero se han visto retrasos en esta defervescencia de hasta 5 días.

Existen una serie de medicamentos que solos o asociados podrían ser responsables de producir fiebre⁵⁹⁻⁶²:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. <i>Anticonvulsivantes:</i>Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona son importantes causas de fiebre, en una frecuencia que se estima de 1/5000 pacientes. Se ha asociado especialmente en la etapa aguda del tratamiento, con una resolución que puede ir de 2 a 6 semanas. Puede además haber reacciones de hipersensibilidad cruzada y asociarse al síndrome DRESS (Gennis MA, Am J Med 1991). |
|--|

2. <i>Minociclina</i> : Usado en tratamiento crónico de acné y osteomielitis por <i>Estafilococo</i> meticilino resistente, puede producir fiebre asociada a sintomatología articular, pulmonar, hepática y cutánea (MacNeil 1997).
3. <i>Antibacterianos</i> : Pueden producir como grupo hasta 1/3 de todos los casos de fiebre asociada a medicamentos. Especialmente los B-lactámicos, sulfonamidas y nitrofurantoína. Esta situación es compleja, pues conlleva a retiro o cambio de antibiótico que por otro lado podría estar bien adaptado al tipo de infección (Mackowiack, 1987).
4. <i>Alopurinol</i> : Es una causa poco común de fiebre pero cuando la produce, se acompaña de hepatotoxicidad, deterioro de la función renal (lo que a su vez la acumula), rash severo y eosinofilia (hasta en un 60%).(Arellano, 1993)
5. <i>Heparina</i> : Puede ser particularmente difícil identificar este tipo de pacientes, especialmente los oncológicos, sin embargo hasta la fecha no se ha reportado fiebre asociada a Heparinas de bajo peso que son las más utilizadas en este grupo de pacientes (Forni, 1992)

- El estudio llevado a cabo en el Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan en el año 2004, se analizaron las manifestaciones clínicas de 85 casos de fiebre en pacientes en tratamiento de quimioterapia, diagnosticados entre los años 2001 y 2002 en el Servicio de Oncología Médica, en ellos se realizó una interesante clasificación clínica y división en grupos que permitía observar su evolución de acuerdo a la patogenia. Sesenta pacientes estaban en estadio diseminado y recibían el tratamiento con finalidad paliativa; el resto recibían quimioterapia adyuvante. Ningún paciente refería antecedentes alérgicos. La prevalencia global de fiebre por fármacos fue del 12,9% (11 casos), de los cuales 6 fueron de aparición precoz y otros 5 tardía. Todos habían recibido previamente a la administración del tratamiento de quimioterapia premedicación con ondansetrón y dexametasona

2. ***Mecanismos alterados de termorregulación:*** Una gran cantidad de medicamentos pueden alterar el centro de termorregulación, a través de mecanismos de producción de calor exógeno como la hormona tiroidea, fármacos con actividad colinérgica (antidepresivos tricíclicos, atropina, antihistamínicos, fenotiazinas y derivados de butiferrona). Esta situación puede empeorar cuando existe una asociación de estos fármacos, como muchas veces ocurre en el transcurso del tratamiento quimioterápico. Otros agentes como anfetaminas, cocaína y vasoconstrictores pueden llevar a hipertermia e incluso en ciertos estimulantes como el MDMA o extasis (3,4-methylene dioxymethamphetamine) a síndrome serotoninérgico²¹.

3. ***Reacciones que son directamente relacionados con la administración de la droga:*** Las soluciones en las que se disuelven los medicamentos, pueden estar contaminadas con exo o endotoxinas, las que pueden ser las responsables de la fiebre al momento de la administración. Otras drogas como bleomicina, vancomicina (especialmente en productos menos purificados) y anfotericina B, poseen mecanismos poco esclarecidos de producción de fiebre¹².

4. ***Reacciones que son extensiones directas de la acción farmacológica de la droga:*** En los pacientes oncológicos, producto del tratamiento quimioterápico se producen una serie de reacciones de citólisis, necrólisis que producen citoquinas e interleucinas que como se mencionó anteriormente producen alteraciones en el centro termorregulador.

La pista clínica, es que usualmente esta se produce en las 24 horas del inicio de la quimioterapia, con una defervescencia posterior.

No cabe duda que esta sospecha es compleja, dado que durante esta situación puede producirse sintomatología derivada de la reducción del tumor que dependiendo de su localización puede simular una infección, y es allí en donde se podría introducir antibióticos de modo probabilista sin ser la infección la causa de la fiebre

5. **Reacciones idiosincráticas:** Existen una serie de reacciones heterogéneas en pacientes predispuestos con base genética de expresión errática, que pueden superponerse a reacciones de hipersensibilidad, lo que complica aún más su diferenciación.

Existen otras situaciones clínicas que cabe mencionar:

- **Hipertermia maligna:** Evento raro (1/15000 a 1/40000) pero dramático, de herencia autosómica dominante, que se produce en anestesia general, el defecto primario es una mutación en el gen del receptor de músculo esquelético de rianodina (RyR1), que es un canal de calcio encontrado en el retículo sarcoplásmico. Muchos episodios de hipertermia maligna suceden con la introducción de medicamentos de tipo despolarizante como la succinilcolina e inhalatorios como el halotano²².
- **Síndrome neuroléptico maligno:** Se caracteriza por fiebre elevada (mayor a 41°C), rigidez muscular, estado mental alterado y fluctuante y disautonomías. Más de 25 drogas se han visto asociadas, especialmente los tranquilizantes mayores como el haloperidol, todos los agentes que reducen la dopamina en el SNC. La probabilidad de desarrollar está directamente asociada a la potencia del medicamento de actuar sobre el receptor dopaminérgico. El retiro abrupto también puede producir esta situación, y la hipertermia ocurre como resultado la actividad aumentada del miocito y la alteración de la termorregulación hipotalámica²³.
- **Síndrome Serotoninérgico:** es una consecuencia predecible del exceso de la actividad agonista de la serotonina en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. Esto incluye agitación, confusión, hipertermia e hiperactividad autonómica como diaforesis, taquicardia y alteraciones neuromusculares que incluyen rigidez, clonus y tremor. Es cada vez más común, por el mayor uso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRIs) en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Se puede precipitar a su vez con otros alimentos derivados del triptófano y otros medicamentos como el linezolid²⁴.

2.6 Evaluación clínica y de laboratorio en el paciente oncohematológico febril

El paciente con cáncer es uno de los mejores ejemplos de cómo la enfermedad y el tratamiento de la misma, puede alterar el equilibrio y la integridad del sistema inmunológico, siendo especialmente evidente sobre el sistema de defensa ante las infecciones.

Diferentes factores en el paciente, tanto de barreras cutáneas y mucosas, así como alteraciones en la homeostasis de la médula ósea se han investigado desde hace varias décadas, especialmente dirigidos a los pacientes neutropénicos (Neutrófilos menores a 500 cel/mL), en donde existe una conocida predisposición a infecciones bacterianas y fúngicas²⁵.

Clásicamente la fiebre tiene 3 fases: escalofrío (o efervescencia), fiebre (las definiciones ya discutidas) y la defervescencia (sudoración o cualquier otro medio de pérdida de calor). Los cambios en el peso del paciente oncológico, así como las diferentes terapias a la que es sometido sin duda influyen en las diferentes fases de la fiebre, por ejemplo, durante la fase de la defervescencia en la persona sin cáncer con peso normal la sudoración (dependiendo del punto más alto de temperatura) puede ser profusa, en la persona con cáncer depende de la capacidad de respuesta así como del tumor por ejemplo los primarios hematológicos puede tener una hiperhidrosis que en nada se relacionan con el punto más alto de la temperatura²⁶.

No todas las temperaturas consideradas "fiebre" deberían ser tratadas, de hecho, es un medio de defensa pues el envío a la sangre de las diferentes citoquinas tiene un efecto bacteriostático y bactericida. En el paciente paliativo o el paciente en fase avanzada de la enfermedad, muchas temperaturas por sobre los 38°C no lo llegan a incomodar. Debería en todo caso, valorarse la utilidad del tratamiento de la fiebre sólo en el caso específico en que ésta produzca una sensación de discomfort, alteración metabólica o distrés cardiorrespiratorio.

3. Scores de evaluación pronóstica

Como se ha señalado previamente, los scores pronósticos en oncología se han desarrollado principalmente para el paciente neutropénico en donde la mortalidad conduce a mantener precauciones al momento de su evaluación.

Si bien existen ciertas modificaciones de los Scores clásicos para agregarles potencia, cada vez se reconoce más la complejidad y la heterogeneidad del paciente oncológico, lamentablemente sin tomar en cuenta al paciente oncológico no neutropénico.

Se describe a continuación el score clásico MASCC y un nuevo Score presentado en las jornadas de ASCO 2015.

3.1 CISNE 2015(Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)Score: Propuesto por el grupo español en Murcia del Dr. Carmona – Bayonas, el Score CISNE propone la clasificación de los pacientes con tumores sólidos y neutropenia febril que clínicamente parecen estables en bajo, mediano y alto riesgo. La formación de este score ocurrió en un solo centro en los pacientes con tumores sólidos y episodios de neutropenia febril tratados entre los años de 1996 y 2004. Calculado con seis variables asociadas a complicaciones: Performance Status mayor o igual a 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular crónica. Mucositis mayor o igual a 2, monocitos menores a 200 /uL e hiperglicemia inducida por el estrés. Se integraron en el score con rangos entre 0 y 8, que clasificó a los pacientes en 3 clases pronósticas:

- Riesgo Bajo: 0 puntos, riesgo de complicación 1,1%
- Riesgo intermedio: 1-2 puntos, riesgo de complicación 6,2%
- Riesgo alto: 3 puntos o más, riesgo de complicación 36%.

Para validar este score, se realizó el estudio FINITE en 1133 pacientes con neutropenia febril en 25 hospitales diferentes en España, con diagnóstico de tumor sólido y recibiendo quimioterapia leve a moderada, fueron juzgados como estables

en las primeras 3 horas con ausencia de disfunción orgánica, ninguna alteración en signos vitales e infecciones mayores. Se comprobó que el punto de corte del score CISNE muestra una buena discriminación para predecir complicaciones mayores en pacientes clínicamente estables, en contraste con el Score de MASCC quien sólo predice uno de los 3 grupos²⁷.

3.2 SCORE DE MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer):

Propuesto en el año 2000 por el grupo de Klatersky con objeto de mejorar la clasificación de Talcott, permite clasificar a los pacientes como bajo riesgo de complicaciones (muerte, ingreso a terapia intensiva, confusión, complicaciones cardíacas, falla renal, falla respiratoria, hipotensión, sangrado y otras complicaciones médicas serias), para establecer estrategias terapéuticas que pueden potencialmente ser más convenientes o costo –efectivas, como el inicio precoz de antibióticos o el tratamiento de modo externo. Estudiado inicialmente en 756 pacientes, sugiere que un Score superior a 21 identifica pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo positivo de 91%, especificidad de 68% y sensibilidad de 71%.

Este Score ha servido de base en la toma de decisiones en el paciente con cáncer y neutropenia, y tal como sugiere el artículo original algunos aspectos escapan a la evaluación, como el tiempo que ya ha tenido el paciente de neutropenia, con lo que no toma en cuenta con esto la severidad del mismo al momento de la evaluación²⁸⁻³⁰.

3.3. SCORE SOFA

El Sepsis-relatedOrganFailureAssessment score, es un sistema de puntuación para el paciente crítico. Este sistema fue propuesto en 1994 en París con la finalidad de:

1. Entender la historia natural y la correlación de disfunción/fallo de varios órganos.
2. Manejar o Implantar de nuevas terapias en el curso de un fallo multiorgánico, es decir valorar los efectos de un tratamiento.

Este score determina la extensión de daño multiorgánico de seis diferentes sistemas: respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico tanto al

ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos, así como a las 24 – 48 horas con lo cual se obtiene una tasa de mortalidad que la predice en al menos 50% hasta 95%, permitiendo obtener pronósticos que permitan mejores decisiones en este tipo de pacientes. En pacientes oncológicos el SOFA es utilizado como un poderoso instrumento de predicción. Independiente del puntaje inicial, un aumento en SOFA en las primeras 48 horas predice un aumento de mortalidad en al menos 50%.

La predicción es importante para el manejo, comparado con otros modelos predictivos este tiene la ventaja de ver la evolución del paciente en el tiempo. Ser capaz de evaluar el estado de un paciente oncológico en el tiempo es fundamental en la mejoría de los modelos estándar⁹⁶.

4. OTROS PARÁMETROS DE LABORATORIO A TENER EN CUENTA..

Para sepsis y SIRS, existen una serie de parámetros que ayudan al diagnóstico precoz, con la consecuente repercusión en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Un marcador ideal es aquel que es altamente específico, altamente sensible, fácil de medir, rápido, de bajo costo, y que se correlacione con la severidad y el pronóstico de la infección.

4.1 El impacto de la Eosinopenia: Los eosinófilos normalmente tienen un conteo de 1 a 3% de los leucocitos periféricos, y su valor máximo es de 350 cel/mm³. Es conocido que la eosinopenia típicamente acompaña la respuesta a la infección aguda. Fue descrito en 1893 por Zappert y fue utilizado durante el primer cuarto del siglo pasado como un signo para diagnóstico útil en el diagnóstico y seguimiento de la infección. Posteriormente el valor de este marcador fue estudiado por Gil y col 2003, confirmando su utilidad en infecciones cuando su valor es <40cel/mm³ y un síndrome inflamatorio. En 2008, se estudió la eosinopenia en 198 pacientes hospitalizados en UCI⁵¹, y se demostró que es un mejor marcador que PCR y es una herramienta útil en la práctica clínica. Si bien la procalcitonina es un marcador con un mejor performance, la ventaja de evaluar la eosinopenia es su accesibilidad a casi todos los contextos. Sin embargo, en el paciente con cáncer confluyen ciertos tratamientos que pueden producir esta situación sin deberse necesariamente a infección. El estrés, corticoides, enfermedades autoinmunes, quimioterápicos y

tratamientos como radioterapia pueden producir eosinopenia y estos factores son difíciles de controlar en el contexto de un estudio. Cabe de todos modos establecer el verdadero peso que este parámetro puede tener en estos pacientes.

4.2 La anemia y su impacto: En pacientes con cáncer la anemia es común. Existen diferentes definiciones para definirla tomando en cuenta no sólo el valor de la hemoglobina sino también el valor de los glóbulos rojos, o la disminución del paso de oxígeno a través de los tejidos. Estos valores además difieren con la edad y el sexo, aunque en términos generales la OMS define el punto de corte en varones como 13 g/dL y en mujeres 12 g/dL.

Cuando se usa el valor de 12 g/dL para ambos sexos, la prevalencia de anemia en el paciente con cáncer es de alrededor 40%, como se observó en EuropeanSurveyonCancer Anemia (ECAS) con una observación de casi 15000 pacientes oncológicos en diferentes estadios de enfermedad así como en tratamiento. En pacientes con shock séptico, era considerado un componente central del tratamiento el considerar las transfusiones para mantener Hb superior a 10 g/dL en las primeras 6 horas con el fin de evitar la hipoperfusión si ésta persistía pese a la resucitación hídrica y los vasopresores. Sin embargo, no hay evidencia que verifique el beneficio aparente de transfundir en pacientes con Hb mayor a 7, esta conclusión se dio luego de analizar los estudios TRISS, ProCESS y ARISE que juntos, no hallan una diferencia estadística significativa que la valide. Al parecer la Hemoglobina menor a 7, sería la única indicación de dar componentes sanguíneos en la resucitación por shock séptico. (51. Holst, TRISS trial NEJM 2014). En diversos trabajos, se ha mostrado que en los pacientes con cáncer la anemia (definida como Hb menor a 10g/dL) parece ser un factor independiente de mortalidad, por ejemplo en pacientes con carcinoma renal en donde es posible que la anemia sea el resultado de la producción de diversas sustancias por parte del tumor, lo que permite deducir que la persistencia de anemia tras la nefrectomía obliga a la búsqueda de focos tumorales locorregionales o de metástasis a distancia. En este sentido, podría considerarse un marcador de progresión que implica finalmente un mayor riesgo de mortalidad por parte de este tumor⁵².

La revisión Cochrane con respecto a anemia en pacientes con cáncer avanzado reconoce una prevalencia entre el 68 – 77%, identificaron 12 estudios tipo antes y después con 653 participantes que mostraron una tasa de respuesta subjetiva a la transfusión sanguínea del 31% al 70%. Cinco estudios evaluaron específicamente la respuesta mediante un rango de escalas de fatiga que indicaron una respuesta temprana posterior a la transfusión, la cual comenzó a disminuir alrededor del día 14. Se encontraron resultados similares para la disnea. La supervivencia general varió de dos a 293 días, pero hubo una proporción significativa de participantes (23% al 35%) que murió en el transcurso de dos semanas luego de la transfusión⁷⁹.

En conclusión la anemia es frecuente en el cáncer, principalmente en estadios avanzados, y la práctica transfusional debe ser dirigida con cautela y sólo en aquellos pacientes en los que lo justifique su performance y su supervivencia.

4.3. El impacto de las alteraciones plaquetarias: Existe una intensa actividad procoagulante en los pacientes con cáncer especialmente en los pacientes hematológicos como los pacientes con leucemias agudas⁷⁹ y en tumores sólidos de localización gastrointestinal, hepático, pancreático, ováricos, cáncer de mama, pulmón y próstata.

Estas anomalías de la coagulación pueden estar relacionadas con:

- 1) Factores de coagulación de vía extrínseca presente en carcinomas y en células leucémicas,
- 2) proteasas específicas de tejidos malignos o secretadas en la mucina de adenocarcinomas que activan el factor X,
- 3) Factores de vía extrínseca producido y expresado por monocitos circulantes en respuesta

a la interacción con complejos antigénicos de tumores con anticuerpos del huésped,

4) adhesión y agregación plaquetaria y

5) depósitos de fibrina extravascular por las células malignas.

Dependiendo de la cantidad y velocidad de producción de estas sustancias procoagulantes, se desarrollará un estado hemostático descompensado, compensado o sobrecompensado. Por ejemplo, un paciente puede estar asintomático, si las células tumorales liberan lentamente sustancias procoagulantes, y el consumo de fibrinógeno y plaquetas es compensado por un incremento en la producción de los mismo. También pueden contribuir a su aparición, la disminución de la síntesis hepática de proteínas anticoagulantes, fundamentalmente AT-III y PC/PS.

Hasta un 15% de pacientes con cáncer desarrollan Coagulación Intravascular diseminada (CID) franca a lo largo de su enfermedad, en algunos casos con hemorragia activa y alteraciones graves de los test de coagulación. En los casos crónicos, predominan los fenómenos coagulativos con aparición de trombosis venosas superficiales y profundas (Síndrome de Trousseau), depósitos de fibrina en válvulas cardíacas (endocarditis no bacteriana) con embolismos en arterias sistémicas, y anemia hemolítica microangiopática asociada. En el caso de la leucemia aguda, son los blastos leucémicos los productores de enzimas procoagulantes y/o Citokinas, los inductores de la CID. También tienen dichos blastos capacidad de producción de sustancias profibrinolíticas como UK o t-PA, y otras enzimas proteolíticas como ELA, que degradan el fibrinógeno y los inhibidores de la fibrinolisis. La combinación de CID con actividad fibrinolítica predominante y la

asociación de plaquetopenia, por déficit de producción en la médula ósea, crea un alto riesgo de sangrado en estos pacientes. El tratamiento de la leucemia puede agravar aun más el problema de la coagulación, por destrucción de gran cantidad de células que liberan las sustancias procoagulantes y profibrinolíticas antes citadas⁸⁰.

La enfermedad neoplásica por otra parte, predispone al paciente a mecanismos iniciadores adicionales que pueden agravar los fenómenos de hemorragia y trombosis. Entre ellos se incluyen, sepsis, inmovilización, déficit de producción de plaquetas por quimioterapia, e implicación del hígado con metástasis, que impiden su papel en el control de la CID. La CID, induce de forma frecuente anemia hemolítica microangiopática en enfermos cancerosos, siendo particularmente grave en casos de metástasis vasculares diseminadas y en adenocarcinomas secretores de mucina⁷⁶.

En pacientes con shock séptico y sepsis, existe una activación del sistema de coagulación y, en última medida, convierten al fibrinógeno en fibrina, la cual se une a las plaquetas para formar trombos microvasculares. Estos amplifican todavía más la lesión endotelial mediante la liberación de mediadores y mediante la hipoxia tisular a causa de la obstrucción del flujo sanguíneo⁷⁵. Habitualmente, los anticoagulantes naturales como proteína C, proteína S, antitrombina y vía inhibidora del factor tisular frenan la fibrinólisis y retiran los microtrombos. La trombina alfa se une a la trombomodulina, que activa a la proteína C cuando ésta se une al receptor endotelial de la proteína C. La proteína C activada frena el fenotipo procoagulante porque inactiva a los factores Va y VIIIa e inhibe la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-I). La proteína C activada también reduce la apoptosis, la activación y adhesión leucocitaria y la producción de citocinas.

El shock séptico sobre todo disminuye las concentraciones de anticoagulantes naturales como la proteína C y S, antitrombina y vía inhibidora del factor tisular. Es más, los lipopolisacáridos y el TNF α disminuyen la trombomodulina por lo que limitan la activación de la proteína C. Los lipopolisacáridos y el TNF α también aumentan los valores de PAI-I, por lo que inhiben la fibrinólisis. Esto se suma al estado protrombótico predispuesto a CID descrito lo que hace que el shock séptico sea potencialmente mortal en los pacientes con cáncer con aumento de eventos trombóticos a corto y mediano plazo.

4.4 Alteraciones en la función renal: Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) presentan una alta incidencia de neoplasias en diferentes órganos. En concreto la prevalencia de algunos procesos malignos, como los linfomas y los carcinomas de riñón, próstata, hígado y útero, es mayor que en la población general. A su vez, los pacientes en tratamiento por cáncer presentan con frecuencia una alta prevalencia de insuficiencia renal aguda y crónica como efecto adverso de sus quimioterápicos así como del mismo tumor y la compresión mecánica que este puede producir a nivel del tracto urinario como en el caso del cáncer de cérvix⁸¹. En los pacientes con insuficiencia renal crónica la uremia contribuye a una alta prevalencia de infecciones entre estos pacientes, así como una inmunoactivación que resulta en inflamación, lo que contribuye al deterioro del sistema inmune, esto contribuye de modo significativo a la alta mortalidad precoz mediante complicaciones cardiovasculares e infecciosas, que son las causas de mayor mortalidad en estos pacientes⁸².

La activación inmune, colabora con la aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, caquexia y anemia; y la deficiencia inmune lleva a baja respuesta a la vacunación, una incidencia aumentada y mayor severidad en las infecciones microbianas.

La inflamación asociada y la deficiencia inmune se ha visto asociada a:

1. Expansión general de los monocitos y elevaciones de la integrina basal del receptor Tool- like (TLR—2), expresión de TLR-4, producción citocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS), y menor capacidad fagocítica.
2. Depleción y disminución de la actividad inhibitoria de la actividad de las células reguladoras T (Treg)
3. Activación espontánea, degranulación, producción aumentada del nivel basal de ROS; disminución de la capacidad fagocítica y apoptosis aumentada en los leucocitos circulantes PMN.
4. Regulación a la alta de la producción y la expresión de quimoquinas en la constitución celular de varios tejidos. Participación de las células no inmunes en el estado inflamatorio.
5. Depleción de los antígenos presentadores de células dendríticas (DC).
6. Reducción del radio CD4/CD8 y depleción de las células T naïve y centrales de memoria.
7. Linfopenia de las células B que lleva a una inmunidad humoral disminuída.
8. Aumento en la actividad proinflamatoria de los LDL y reducción de la capacidad antiinflamatoria de HDL.

Todo esto contribuye a la inmunodepresión a la que se ve sujeto el paciente insuficiente renal, con lo cual queda claro su alto riesgo de infecciones así como su mayor predisposición a complicaciones inmunomediadas⁸³.

4.5 Alteraciones en la función hepática: Los pacientes con cirrosis hepática presentan con frecuencia complicaciones derivadas de la hipertensión portal, tales como ascitis, encefalopatía o hemorragia digestiva, y de la insuficiencia hepatocelular. Las infecciones bacterianas constituyen también una complicación frecuente y grave de la cirrosis hepática. En diversos estudios, se ha observado que del 30% al 50% de todos los pacientes cirróticos presentan infecciones bacterianas en el momento de su ingreso o desarrollan este tipo de complicación durante su estancia hospitalaria. El elevado riesgo de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática parece estar relacionado con la gravedad de la hepatopatía subyacente y es consecuencia de un estado de inmunodeficiencia multifactorial. La elevada incidencia de complicaciones infecciosas en los enfermos cirróticos puede atribuirse a la existencia de alteraciones de los mecanismos defensivos frente a las infecciones. Entre estos destacan factores iatrogénicos, trastornos de la barrera intestinal, disminución en la actividad del sistema monocítico-macrofágico, alteraciones en la inmunidad humoral y celular, y trastornos funcionales de los neutrófilos.

Otros mecanismos:

1. Se ha observado que en la cirrosis hepática existe una disminución de la capacidad fagocitaria de los monocitos circulantes, precursores de las células de Kupffer, lo que indicaría que existe un defecto intrínseco en las células del SMM de estos pacientes.

2. Notable disminución de la actividad opsonica sérica, probablemente como consecuencia de una disminución de la concentración sérica de complemento y de fibronectina. Estas sustancias normalmente facilitan la fagocitosis de los microorganismos al intensificar su capacidad de adhesión a la superficie de las células del SMM
3. Gómez et al⁸⁴ observaron, en un estudio in vivo, una alteración de los receptores de los macrófagos esplénicos de pacientes con cirrosis alcohólica. Esta alteración parece guardar paralelismo con el grado de insuficiencia hepática y con el desarrollo de infecciones, pero no con el alcoholismo, la malnutrición, las alteraciones del flujo sanguíneo esplácnico, la esplenomegalia, la presencia de inmunocomplejos circulantes o con el haplotipo HLA. Sin embargo, estos mismos autores, en un estudio in vitro con monocitos de la sangre periférica de pacientes con cirrosis alcohólica, observaron una menor unión de estos a eritrocitos cubiertos de inmunoglobulinas, pero sin diferencias estadísticamente significativas. La aparente discrepancia de los resultados in vivo e in vitro se atribuyó a la existencia de receptores diferentes en los monocitos de la sangre periférica y en los macrófagos tisulares.
4. Los pacientes cirróticos presentan además otros factores tales como alcoholismo, malnutrición, o hipovolemia aguda, o son sometidos a intervenciones quirúrgicas que podrían exacerbar la disfunción preexistente del SMM⁸⁵.

Estos cambios en los pacientes cirróticos contribuyen a su mayor predisposición a las infecciones de tipo bacteriano, especialmente aquellas por Gramnegativos.

En el paciente oncológico, debido tanto a metástasis, tumores primarios hepáticos y fármacos que utilizan la vía citocromo P450 como con ifosfamida, paclitaxel, entre muchos otros, el hígado puede verse comprometido en su función, es por ello que el control de la misma es fundamental en el seguimiento del paciente oncológico⁸⁶.

4.6 Detección y Utilidad de los reactantes de Fase Aguda en el Paciente Oncológico:

Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas sintetizadas principalmente en el hígado, en respuesta a la inflamación y la necrosis tisular, por lo que han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos en diversas infecciones. Diversos

estudios recientes han analizado el papel de las citocinas y otros reactantes de fase aguda, tanto en la predicción de infecciones bacterianas subyacentes, como de resultado clínico.

Los más estudiados y utilizados han sido:

- PCR
- Procalcitonina
- Interleucina-6 e
- Interleucina-8.

Desde comienzos de los 90, se conoce la implicación de determinadas citocinas en la fisiopatogenia de la fiebre neutropénica, sin embargo estos reactantes se comportan de modo variable en el paciente que no lo es, a continuación se comentará los más utilizados en la práctica clínica:

- **La Proteína C Reactiva:** es una proteína, miembro de la *familia de proteínas conocidas como pentraxinas*, proteínas que se distinguen por presentar un plegamiento proteico característico. Se produce en el intestino y por las células de adiposas o adipositos y es liberada por el hígado durante la respuesta de fase aguda a la inflamación. Este incremento es debido a un aumento de IL-6 en la concentración de plasma, que es producido predominantemente por macrófagos y también por adipocitos. La Proteína C reactiva está asociada a la fosfocolina en microbios. Se piensa que es para asistir en la unión complementaria para células dañadas y extrañas y mejora la fagocitosis por los macrófagos. También se cree que juega otro papel importante en la inmunidad innata como un primer sistema de defensa contra las infecciones. En presencia de inflamación, se incrementan en 6 horas y llegan al máximo en 48 horas. En el contexto de infección en el paciente sin cáncer, se produce una elevación franca a las 24 horas, y disminuye en las 48 horas posteriores al inicio de antibiótico si este está bien adaptado. Puede mantenerse elevado en el caso de infecciones virales. Su vida media es constante y por lo tanto, su nivel está determinado principalmente por la tasa de producción (y, por tanto, la gravedad de la causa).

En pacientes con cáncer se ha demostrado que existe un estado proinflamatorio

constante, tal es la importancia, que por ejemplo en los pacientes con cáncer de colon, el valor de PCR es el doble o más que en la población general. Los análisis de sangre de las personas con cáncer de colon, tienen una media de concentración de Proteína C reactiva de 2,69 mg. por litro de sangre. Las personas sin cáncer de colon tienen una cantidad media de Proteína C reactiva de 1,97 mg. por litro de sangre⁸⁷.

Es por ello que su determinación en el paciente con cáncer e infección resulta poco eficaz para la toma de decisiones clínicas.

- **La procalcitonina:** es un péptido de 116 aminoácidos, producido por las células C del tiroides. En infecciones severas y sepsis es posible detectarla en sangre, los conocimientos actuales conducen a pensar que dicho incremento no es de origen tiroideo. Se cree que la procedencia de la PCT, en infecciones graves, es de células como los macrófagos y los monocitos especialmente de origen hepático y de células neurocrinas de pulmón e intestino. La producción de PCT parece ser inducida por el TNF- α y la IL-2. El principal estímulo para su liberación, dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos, es la presencia de endotoxinas bacterianas, exotoxinas y citoquinas proinflamatorias. La cinética de elevación es muy rápida, detectándose en el suero a las 6-12h, tras un estímulo infeccioso. Alcanza su máxima concentración a las 12-16h, normalizándose tras la curación de la infección de manera inmediata. Los niveles permanecerán elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso. La PCT tiene una semivida de 24-30h y su vía de eliminación no ha sido establecida, aunque probablemente sea degradada por proteólisis, así sus concentraciones en sangre no se verán afectadas en la insuficiencia renal. En sujetos normales, se transforma rápidamente en calcitonina, por lo que sus niveles en sangre son muy bajos (0.1 ng/ml). La PCT es una proteína muy estable. Su medición se puede realizar en suero o en plasma, a partir de sangre venosa o arterial y se puede medir por métodos cuantitativos o semicuantitativos (<0,5, 0,5-2,0, 2-10, >10 mg/L). Numerosos estudios han demostrado que la concentración sérica de PCT aumenta principalmente en la inflamación sistémica grave de origen bacteriano y en las infecciones parasitarias cuando presentan una respuesta generalizada. Respecto a las infecciones fúngicas, los datos son controvertidos. Por el contrario, la

concentración de PCT es baja cuando la infección es de origen vírico, está localizada, o no conduce a una respuesta inflamatoria sistémica.

En el paciente oncológico, se ha propuesto la inclusión de la medición de PCT para estratificar el riesgo con el Score de MASCC,

En un estudio realizado en España, se estudiaron 79 síndromes febriles. Cuarenta y cuatro pacientes pertenecían al grupo de bacteriemia confirmada con estudios microbiológicos. Se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de PCT, IL-8 e IL-6 ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$, respectivamente) entre los pacientes con bacteriemia verdadera y sin bacteriemia. Los resultados de la PCR no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados ($p=0,23$). El punto de corte para la PCT fue de 0,5 ng/ml y mostró la mejor especificidad (91,4%), con una sensibilidad del 59,1%. Los autores concluyen que el marcador de infección que aporta más información del diagnóstico de bacteriemia en los pacientes oncológicos con fiebre es la procalcitonina. Su alta especificidad (91%) permite que ante la presencia de valores iguales o superiores a 0.5 ng/ml sea posible predecir la presencia de bacteriemia e iniciar tratamientos antimicrobianos a la espera del resultado de los hemocultivos⁷².

- **Otros marcadores de inflamación:** Más de 80 marcadores biológicos de sepsis han sido investigados tanto por sus capacidades de diagnóstico como de pronóstico. Sin embargo, este beneficio dista de ser comprobado en el paciente oncológico. A esto se suma las dificultades en su disponibilidad, el tiempo para obtener los resultados o la carencia de una estandarización clara, lo que ya limita su uso en la práctica clínica diaria. Algunos de ellos aún se encuentran en investigación y parecen ser prometedores para el futuro próximo.

Se mencionan hasta el momento han reportado algún tipo de beneficio en el paciente oncológico:

- **Interleucina 6 (IL- 6):** Esta citoquina puede ser sintetizada por la mayoría de las células nucleadas aunque su fuente más importante son las células del sistema inmune: linfocitos T y B, monocitos y macrófagos. Estimula la síntesis hepática de

proteínas de fase aguda, en respuesta a inflamación. Su liberación es muy rápida, detectándose concentraciones elevadas en circulación sistémica en las primeras 2h tras el estímulo inductor. Se aclara rápidamente, a las 24-48h del inicio de la infección sus niveles disminuyen hasta ser indetectables. Ha demostrado buena sensibilidad en múltiples estudios acotados a la infección bacteriana y sepsis. En un estudio realizado en 57 episodios de neutropenia febril de 26 pacientes, se determinó que la IL-6 puede ser un buen parámetro para diferenciar la FOD (fiebre de origen desconocido) de las infecciones documentadas si se la relaciona con la PCR la que en esos casos puede continuar aumentando si el antibiótico no está bien adaptado.

5. INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCO- HEMATOLOGICO

5.1. Bacteremia en pacientes inmunodeprimidos: La identificación de bacterias en el paciente con cáncer es con frecuencia compleja dado la dificultad de determinar si la fiebre está relacionada con el proceso infeccioso o es un reflejo del proceso tumoral o de otros procesos inflamatorios relacionados a causas no infecciosas.

El gold standard para su diagnóstico serán los métodos de cultivo, sin embargo la limitación como se describirá a continuación, radica en su técnica, procesamiento y en la identificación de bacterias como causantes de la enfermedad y que muchas veces se deben a contaminación de la muestra, esto lleva muchas veces a tratamientos empíricos incluso por largos períodos con antimicrobianos, lo que resulta a la larga en el surgimiento de resistencias antimicrobianas³¹.

5.2 El rol del hemocultivo en el paciente con cáncer: El aislamiento de un microorganismo en sangre es trascendental a la hora de evaluarlo clínicamente cuando éste se encuentra con fiebre y/o equivalente. La técnica de hemocultivo es el aislamiento del microorganismo en la sangre mediante el cultivo de ésta y aporta una valiosa información a la hora de elegir el tratamiento antimicrobiano adecuado. Entre el 14 al 25 % de los

enfermos hospitalizados tienen sospecha de bacteriemia y en un 14% de los casos el hemocultivo establece el diagnóstico lo que repercute en la curación de los pacientes considerablemente. (Sociedad Andaluza de Microbiología 2013). Dentro de los problemas en la positivización de los hemocultivos, es sin duda las técnicas y controles a los que deberían ser sujetos para aumentar su sensibilidad, independientemente del método, sea este cuantitativo, semicuantitativo o cualitativo, requiere una adecuada extracción de la muestra de preferencia previo al inicio de antibióticos, cuando clínicamente el paciente impresione en bacteremia aunque en pacientes con cáncer al ser considerados pacientes en situación crítica puede ser tomado en cualquier momento. El método es muy importante pues los microorganismos pueden contaminar la sangre durante la extracción, lo que dificulta la interpretación. Muchos patógenos pueden interpretarse como contaminación y resultan oportunistas.. Debería realizarse en condiciones de sepsia y antisepsia, sin airear los frascos, casi nunca de catéter a menos que este sea un tunelizado, y debería tener al menos 10 mL por frasco siendo lo óptimo 15mL en mínimo 2 preferentemente 3 extracciones con intervalo de 15 a 30 minutos entre ellas. En pacientes con cáncer debería utilizarse al menos 2 sets de hemocultivos: aerobios, anaerobios y hongos especialmente en pacientes de oncohematología y transplantados.

Deben ser transportados en el menor tiempo posible, sin refrigerar y en caso de no ser procesados rápidamente deberían ser conservados en estufas bien rotulados, en donde permanecerán en incubación mínimo de 5 - 7 días, se podrá prolongar entre 15 y 30 días en función de la sospecha.

El informe de un resultado de cultivo debe ser informado con su antibiograma correspondiente, y en pacientes con cáncer a diferencia de otros, no importa el resultado (microorganismos habituales como flora de la piel por ejemplo) deben ser informados para ser valorados por el clínico de acuerdo al estado del paciente³².

5.3 Detección de Infecciones mediante técnicas de Serología en pacientes inmunodeprimidos:

Debido a la complejidad del diagnóstico de infecciones en este tipo de pacientes, se utilizan con frecuencia las técnicas de serología como herramienta diagnóstica, debido a su rapidez (menos de 24-48 horas para obtener un resultado). Las técnicas de biología molecular

actuales están demostrando su capacidad para generar la información microbiológica necesaria en la clínica y en un breve período. Pero la propia sensibilidad de estas técnicas dificulta en ocasiones su interpretación, lo que no las hace en absoluto excluyentes de otras metodologías utilizadas en microbiología clínica. A continuación se describen las técnicas y la sensibilidad de las mismas en el paciente inmunocomprometido:

- Estudios Virales

- a. **Citomegalovirus:** Es uno de los patógenos más importantes en pacientes transplantados. Puede reactivarse después de permanecer años como infección latente, aunque la gravedad de las primoinfecciones es mayor. Para ello se utiliza la serología la cual históricamente ha utilizado la antigenemia pp65-CMVH especialmente en centros con bajo número de muestras. Pero su poca aplicabilidad en pacientes neutropénicos, así como la demora en el procesamiento de la muestra ha llevado a utilizar de modo más frecuente técnicas de biología molecular para determinar la carga viral de CMVH, mediante técnicas de amplificación genética cuantitativa del ADN – CMVH aunque hasta el momento los resultados de su sensibilidad distan de ser óptimos. Mejor utilidad se encuentra mediante las técnicas de amplificación de ADN- CMVH tanto por PCR como por tiempo real, con determinaciones en plasma adecuadas.⁴⁷
- b. **Epstein- Barr:** Virus ampliamente extendido en la población adulta, en donde más del 90% ya ha sido infectado y tiene anticuerpos. Se transmite a través de secreciones bucales, transfusiones de sangre y transplante de órganos, luego permanece en los linfocitos B de modo latente, cuando la inmunidad celular se ve afectada éstos proliferan produciendo usualmente una reactivación, aunque también se puede dar la enfermedad primaria. Factores de riesgo como inmunodepresión prolongada, sueros antilinfocitarios monoclonales o policlonales, tanto en inducción como en tratamiento de rechazo de transplante. Su diagnóstico microbiológico, se da a través de pruebas serológicas, especialmente métodos directos moleculares

principalmente PCR. Existen variados procedimientos de PCR para detectar y cuantificar el VEB, sin embargo el problema es su falta de estandarización. La sensibilidad depende del tipo de muestra (sangre total, plasma, células mononucleadas), el punto de corte de los valores de carga viral⁴⁸.

La técnica de PCR de elección es la cuantitativa pues permite el seguimiento una vez instaurado el tratamiento, sin embargo, la PCR en tiempo real cada vez gana más terreno por la rapidez del diagnóstico (aproximadamente 1 hora), además permite cuantificar la cantidad de ADN viral en la muestra de modo sencillo, preciso y en un rango mucho mayor que los métodos convencionales.

- c. **Virus Herpes Tipo 6- 7:** Virus adquiridos habitualmente en la infancia, que posteriormente pasan a estados de latencia y son capaces de reactivarse en situaciones de inmunodepresión en pacientes con cáncer. Su modo de transmisión es la saliva. Permanece latente en los linfocitos, en las células mononucleadas de sangre periférica, en las células epiteliales de las glándulas salivares y en otros tejidos y órganos. En España se calcula que la seroprevalencia en la población adulta es de alrededor 90% para el VHH-6 y del 70% para el VHH-7. Las infecciones luego de la inmunosupresión celular ocurren como reactivaciones 4 -6 semanas de iniciada la inmunodepresión, que pasa de modo asintomático en su mayoría pero también puede presentarse fiebre, exantema cutáneo, neumonía intersticial, hepatitis, encefalitis y citopenias por la supresión medular. Puede además contribuir a la reactivación de otros herpesvirus y citomegalovirus. El diagnóstico se puede realizar por aislamiento del virus, detección del antígeno en sangre y detección de ADN viral, o indirectamente mediante la demostración de anticuerpos específicos. La antigenemia tiene una utilidad limitada por la falta de estandarización y la dificultad en la interpretación de los resultados, y dependiendo el grado de leucopenia su sensibilidad disminuye, por lo tanto su serología queda restringida a la seroprevalencia prácticamente. Las técnicas de detección de PCR son ideales para el estudio

de la infección de VHH-6 y VHH-7, por su rapidez en el diagnóstico, el empleo de muestras no invasivas su elevada sensibilidad y la posibilidad de controlar la carga viral ya que permanecen latentes en una gran parte de la población es imprescindible diferenciar entre infección latente y activa. ADN en orina o saliva puede reflejar infección latente, en muestras acelulares como el plasma y el LCR indica infección activa. El estudio de la carga viral permite realizar el seguimiento de los valores de ADN, para predecir la evolución de la infección y la respuesta al tratamiento, sin embargo se requiere estandarizar las muestras que se obtienen para detección de un solo virus y de modo simultáneo con otros debido al gran interés en su diagnóstico por las interacciones en la subfamilia Betaherpesviridae.

- d. **Virus BK y JC:** Infectan a la población de modo subclínico en la primera infancia en una prevalencia de 35 – 85% respectivamente, para permanecer de por vida de forma asintomática. En situación de inmunosupresión, pueden causar enfermedades renales y del SNC por VJC. La latencia se realiza en células epiteliales del endotelio urinario y renal, con excreción esporádica de estos por la orina (VBK: 5 -15%, VJC: 5- 40%) además se puede diseminar por el SNC debido a su persistencia en los linfocitos B de la médula ósea. El VJC es el responsable de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encontrándose en su mayor parte en los pacientes seropositivos para VIH-1, pero se encuentra también en enfermedades linfoproliferativas. Las técnicas de cribado tienen un valor predictivo negativo mayor a 99%, las de mayor precocidad y utilidad clínica son la citología urinaria y la detección de ácidos nucleicos en orina o en plasma, aunque también se pueden demostrar por cultivo o microscopía electrónica. Si una prueba de cribado es positiva debe repetirse a las 2-4 semanas y de persistir confirmarse por PCR en plasma y/o examen de biopsia renal⁴⁹.

- Estudios para hongos

- a. **Pneumocystis Jirovecii:** Hongo común en el medio ambiente, llamado previamente *P. Carinii*, sigue siendo una causa importante de morbilidad en pacientes VIH, en donde se ha facilitado mediante técnicas de biología molecular y genética la comprensión de la biología del organismo y la epidemiología de la infección en humanos, por ello actualmente es clasificado como hongo, siendo el hombre el reservorio, con transmisión persona –persona, aerosoles y que la mayor parte de la población ha sido colonizado transitoriamente a lo largo de la vida. La técnica de referencia es mediante el LBA con tinción de plata- metenamina de Gomori, pero los métodos moleculares han revolucionado el diagnóstico. La PCR es una técnica muy sensible, puede demostrar su presencia incluso en pacientes sin manifestaciones clínicas, definiendo su estado de portador o colonizado asintomático⁴⁷.

Aproximadamente 15 genes de *Pneumocystis* han sido estudiados, tanto para su uso en diagnóstico, estudio de patrones de transmisión, gravedad de infección, fracaso de tratamiento y de la profilaxis. El tratamiento con trimetoprim (TMP) y sulfametoxazol (SMX) o cotrimoxazol, es de elección en el tratamiento y profilaxis, su uso prolongado ha determinado presión y apareamiento de resistencia a las sulfamidas. De acuerdo a diferentes técnicas de PCR, en el diagnóstico de LBA, esputo inducido y enjuagues orales presentan sensibilidades que oscilan entre 84 -100%, especificidad entre 58 – 100%. Para LBA. El estudio de comparación entre los enjuagues orales frente a LBA mediante PCR convencional, presenta unos valores del 90 – 95% para los enjuagues orales, y el 100 y el 90% para LBA, respectivamente. Dada la rentabilidad de los enjuagues orales se publicó un estudio mediante PCR en tiempo real, presentaba una sensibilidad de 88 % y especificidad de 85%⁵⁰.

- **Estudios para Parásitos**

a. Toxoplasma Gondii: Protozoo intracelular obligado del orden Coccidia, phylum Apicomplexa, de distribución mundial endémico, se adquiere por vía oral (agua o alimentos contaminados con ooquistes, o de carne poco cocinada que contenga quistes titulares), por vía transplacentaria. En pacientes con cáncer, la enfermedad es consecuencia de la reactivación de una infección latente, con una evolución rápida y una morbimortalidad elevada. La serología en este tipo de pacientes es poco específica, dando resultados equívocos. La PCR en el diagnóstico, presenta la falta de protocolos estandarizados, por lo cual se han utilizado varios genes de *T. Gondii* como diana de amplificación. En estos pacientes se ha demostrado la utilidad de utilizar otro tipo de muestras como LCR, LBA, humor vítreo y acuoso, líquido pleural y peritoneal, aspirado de médula ósea, sangre periférica y tejidos afectados. La encefalitis por toxoplasma es frecuente en pacientes inmunodeprimidos y se confirma mediante PCR en sangre o LCR, con sensibilidades muy variables entre el 16 – 86% en sangre y el 17 -100% en LCR, lo que empeora si el paciente ya ha recibido tratamiento antitoxoplasma. La especificidad es del 100% en todos los estudios, esto y el valor predictivo positivo elevado hacen de la PCR una técnica muy útil en el diagnóstico de las lesiones cerebrales focales cuando se sospecha, la forma extracerebral más frecuente es la pulmonar, con detección de *T. Gondii* en LBA la que mediante PCR tiene una sensibilidad y especificidad del 100%, mientras que en sangre disminuye a 75%. En la toxoplasmosis ocular la sensibilidad del líquido acuoso se sitúa entre 18 – 37%, en humor vítreo la sensibilidad es del 100%.

A pesar de la falta de estandarización de los métodos de diagnóstico molecular de toxoplasmosis, se deben considerar en los pacientes con cáncer activo, con sospecha clínica, radiológica y serológica, tanto para confirmación como en su evolución⁴⁷.

5.4. Los corticoides y su rol en la ausencia de bacterias en los cultivos

Descubierto en 1935, la cortisona ha alterado la evolución de numerosas enfermedades de carácter inflamatorio, autoinmunes, cáncer así como parte adyuvante de terapias de dolor.

Existen dos formas de utilización de corticoides en los pacientes oncológicos:

1. Corticoterapia general o sistémica: utilización de corticoides por vía oral, intramuscular o intravenosa.
2. Corticoterapia local: comprende los corticoides dérmicos en forma de crema o pomada, aerosoles, gotas oculares, aplicadas sobre la piel o mucosas e incluso en órganos genitales.

Su utilización causa una disminución de la respuesta inmune, y en el campo bacteriológico el aislamiento de bacterias se torna más complicado y disminuye las probabilidades de detección.

6. INFECCIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS AL PACIENTE ONCOHEMATOLOGICO

a. Infecciones de las vías Respiratorias: Las infecciones respiratorias son un evento común entre los pacientes con cáncer. Muchos patógenos pueden verse implicados en su etiología, solos o en combinación⁸⁸.

Sin embargo, existen además posibilidades de alteraciones a nivel pulmonar que pueden simular una infección, y que pueden o no coexistir con una infección pulmonar. La complejidad de los pacientes requiere un estudio diagnóstico riguroso y sistemático de modo indispensable y una reflexión multidisciplinaria de acuerdo a perfiles de inmunodepresión. Este estudio es trascendental en la comprensión de los principales patógenos que pueden afectar al paciente oncológico, ya que es con base en la inmunodepresión inducida de su propia enfermedad como de los múltiples tratamientos a los que se somete (quimioterapias, bioterapias, tratamientos inmunosupresores, radioterapia).

El déficit más frecuente es la neutropenia secundaria a quimioterapia, radioterapia o ambas. Como se ha comentado previamente, esto expone a un riesgo

incrementado de infecciones bacterianas y fúngicas severas, las que dependen directamente con el tiempo de duración de las neutropenias.

Cuando esto pasa, la semiología no aporta mayormente y es pobre, dado que la elevación de neutrófilos puede secundariamente ser un signo de empeoramiento clínico y demostrar la infección pulmonar.

Al inicio de la neutropenia es más común infecciones bacterianas, el riesgo de desarrollar una infección fúngica invasiva aumenta de acuerdo a la duración de la neutropenia⁸⁹.

La alteración de la inmunidad humoral en los pacientes está principalmente ligado a un déficit de las gammaglobulinas, especialmente en los pacientes con hemopatías crónicas linfoides como LLC y el mieloma en donde todavía dentro del tratamiento se utilizan medicamentos como Rituximab o trasplante de médula ósea. En pacientes que reciben radioterapia, puede manifestarse una asplenia funcional, o bien por cirugías de esplenectomía, con lo cual se empeora el déficit humoral. Esta alteración favorece el apareamiento de gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. El déficit de la inmunidad celular, está asociado a un riesgo aumentado de desarrollo de diferentes patógenos como *Pneumocystis jirovecii*, virus respiratorios de la comunidad y del tipo Herpes, micobacterias, y aunque raro *Toxoplasma gondii*. Este déficit está también asociado a los tratamientos administrados: quimioterapias (en particular los análogos de la purina, fludarabina) en donde los efectos deletéreos sobre la función de linfocitos T se mantienen de carácter prolongado meses después de terminado el tratamiento; inmunoterapias (anticuerpos anti- CD52), suero antilinfocitario, trasplante de médula ósea, tratamientos inmunosupresores, corticoide en tratamiento crónico. El diagnóstico se torna complejo, dado que, existen combinaciones variables de déficit humoral y celular en pacientes con varias líneas de tratamiento, y con ello, complicar el tratamiento.

En Francia, las infecciones bacterianas son responsables de la mayoría de infecciones de vías respiratorias, las cuales pueden ser nuevas o desde la comunidad. Además, los pacientes onco- hematológicos debido a sus numerosas

hospitalizaciones, tienen un perfil bacteriano más frecuentemente de tipo nosocomial o asociado a cuidados en la salud. La utilización de profilaxis para *Pneumocystis* ha permitido disminuir la incidencia de esta infección, en aquellos en los que se interrumpió o no se dió la profilaxis debe tenerse en cuenta como posibilidad diagnóstica.

En infecciones de tipo aspergilar, la más frecuente es *Aspergillus fumigatus*, especialmente en pacientes con Leucemia Aguda o beneficiarios de transplante de médula ósea. Durante la última década existen nuevos hongos presentes. Esta presencia va en aumento aunque no es constante. Entre ellos, zygomycosis pulmonares como *Rhizopus* y *Mucor* como los más frecuentes, se hipotetiza que es debido al tratamiento y seguimiento más estandarizado de los pacientes con aspergillus. El desarrollo de estrategias profilácticas y preventivas, ha hecho que las neumonías secundarias a CMV seas raras.

El progreso en terapias derivadas de la evolución del conocimiento en biología molecular ha permitido el aumento de neumonías por virus de la comunidad como el Virus Sincitial respiratorio, Virus Para-influenza e Influenza, metapneumovirus y Adenovirus⁸⁹.

- a. **Infecciones Genitourinarias:** Las infecciones de vías urinarias causan entre 17% a 28% de la infecciones intrahospitalarias en esta población. El mayor factor de riesgo es la sonda vesical o manipulaciones del tracto urinario. Los pacientes con cáncer se hallan bajo mayor riesgo que los pacientes sin tumores; observándose el riesgo más elevado en cáncer de la próstata, vejiga, hueso, hígado, ovarios, vulva y colon.

Los organismos más frecuentes son los bacilos Gram negativos y en menor manera los enterococos, entre los cuales se han vuelto más frecuentes los resistentes a la vancomicina (ERV). Las infecciones por *Cándida spp* ocurren de manera menos frecuente, aunque también se hallan en incremento⁹⁰.

- b. **Infecciones de sitio quirúrgico:** Causan alrededor del 20% de las IASS en esta población. Por lo general afectan a pacientes con tumores sólidos puesto que dichos

pacientes muchas veces requieren extensas cirugías extirpativas. El organismo más frecuente es *S. aureus* y en la actualidad con un elevado porcentaje de cepas meticilina resistentes (SAMR). Con menor frecuencia se observan infecciones por bacilos Gram negativos, enterococos, estafilococos coagulasa negativa y anaerobios.

Por lo general, el diagnóstico se establece con la presencia de secreciones purulentas de heridas. Sin embargo, se debe recordar que en pacientes neutropénicos o con respuesta inflamatoria disminuida a causa de la quimioterapia muchas veces no se observa drenaje purulento y sólo se observa drenaje seroso e induración de los tejidos⁹⁰.

7. VIGILANCIA DE INFECCIONES EN PACIENTE ONCOLÓGICO

Los pacientes oncológicos presentan varios desafíos al médico tratante. Uno de ellos es la dificultad de diferenciar infecciones adquiridas en la comunidad de aquellas adquiridas en el hospital. Muchas de las IASS son causadas por microorganismos endógenos que forman parte de la flora normal de la piel y de las membranas mucosas de los tractos gastrointestinal, respiratorio o genitourinario. Consiguientemente, el aislamiento de un microorganismo normalmente considerado como comunitario no sirve para excluirlo como causa de una infección intrahospitalaria. Esta situación se complica aún más por el cambio en la flora “normal” del paciente oncológico, que ocurre con el transcurso del tiempo, como consecuencia de previas hospitalizaciones, visitas a la consulta ambulatoria oncológica, o administración de antimicrobianos. El resultado es que la flora normal es reemplazada por flora hospitalaria. Es así que organismos usualmente considerados como flora hospitalaria pueden causar en estos pacientes tanto infecciones comunitarias como intrahospitalarias. Aunque los pacientes inmuno-comprometidos pueden ocasionalmente desarrollar infecciones por organismos “oportunistas” u organismos poco comunes; la mayoría de las infecciones son causadas

por la flora endógena del paciente. Como se ha detallado precedentemente dicha flora endógena puede variar entre la flora normal de pacientes sin compromiso inmunitario y la flora considerada como intrahospitalaria. Estos cambios complican la selección del tratamiento antimicrobiano. Otro problema creado por la supresión inmunitaria es el de las infecciones virales, particularmente aquellas causadas por los virus herpéticos. Muchas veces es muy difícil poder determinar si un episodio de herpes simple, varicela-zoster o virus citomegálico representa una nueva infección o simplemente reactivación de una enfermedad previa (que se hallaba en estado latente) que se manifiesta a causa de la inmunosupresión. Al reverso de esta situación se encuentran las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, normalmente consideradas reactivaciones de infecciones previas; donde se ha documentado el desarrollo y transmisión de nueva infección intrahospitalaria en algunos pacientes con supresión inmunitaria. Un factor adicional que complica el diagnóstico de IASS es la dificultad de poder determinar la causa de un episodio de infección en pacientes inmuno- comprometidos. Por ejemplo, en un alto porcentaje de pacientes con fiebre neutropénica no se llega a determinar la causa de la fiebre a pesar de múltiples cultivos y pruebas de diagnóstico. La neutropenia causada por la quimioterapia también disminuye muchos de los signos clínicos asociados con inflamación e infección, dificultando el reconocimiento de las infecciones.

Finalmente, no existen definiciones estandarizadas de infecciones oportunistas asociadas a servicios de salud. Esto hace que sea difícil comparar las tasas de incidencia de diferentes instituciones o los efectos de medidas preventivas. Estudios en Alemania sugieren que la tasa de IASS en adultos y en niños es de 11 y 10.8 por 1.000 días/paciente; con 75% de las IASS ocurriendo durante periodos de neutropenia. Estos investigadores sugieren que los estudios de vigilancia de IASS en pacientes oncológicos

tengan como denominador el número de días/paciente bajo riesgo donde “bajo riesgo” puede definirse como el periodo de neutropenia^{91- 92}.

8. VIGILANCIA ANTIBIOTICA EN FRANCIA Y EUROPA: PERSPECTIVAS PARA EL 2016.

«A moins que les nombreux acteurs concernés agissent d’urgence, de manière coordonnée, le monde s’achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer »

“A menos que los numerosos actores concernientes actúen con urgencia, y de manera coordinada, el mundo se encamina a una era post- antibiótica, donde infecciones corrientes y heridas menores que fueron curadas en el pasado, puedan de nuevo ser causa de muerte”. (Dr. Fukuda, OMS, 2014)

..

Luego de más de 10 años, tanto en Francia como en Europa, muchas acciones se han llevado a cabo para luchar contra el desarrollo de resistencias a los antibióticos. Debido a una utilización masiva de antibióticos, desde el inicio de los años 2000, la aparición de bacterias resistentes se han ampliamente desarrollado, lo que ha llevado a declarar situaciones de emergencia terapéutica⁹.

Francia es el país europeo con mayor consumo de antibióticos, por ello, el Ministerio de Bienestar Social, de Salud y de derechos de las mujeres ha llevado a cabo un tercer plan plurianual para el período 2011- 2016. En este contexto que se caracteriza por situaciones de impase terapéutico, el nuevo plan contempla una mejor y justa utilización de antibióticos, la que gira en tres ejes estratégicos:

1. Mejorar la eficacia en la atención de los pacientes.
2. Preservar la eficacia de los antibióticos existentes.
3. Promover la investigación de nuevos antibióticos

El objetivo, es reducir el consumo de antibióticos en un 25% hasta el 2016. De hecho mediante las diferentes acciones tomadas por más de 15 años, Francia pasó a ser el 4to país europeo en el consumo antibiótico.

Para conocer el consumo se obtiene información de diferentes fuentes, la principal es la declaración de ventas anuales de las farmacias, lo que hace que el reporte sea exhaustivo. Estos valores luego se comparan con otros países europeos pero también por la primera vez, a Estados Unidos, que es el primer mercado mundial.

Algunas cifras que revelan la importancia de este monitoreo, revelan que más del 90% del consumo de antibióticos se hace en la comunidad, y menos del 10% en el hospital. El 70% de las prescripciones hechas en la comunidad se utilizaron en afecciones de vías respiratorias.

Otra situación que se observó mediante el monitoreo es que el número de sustancia antibióticas (de uso sistémico, solos o en asociación) disponibles en Francia, ha disminuído en un 20%, pasando de 103 a 82. Este saldo negativo, resulta del retiro de la comercialización de una treintena de sustancias, mientras que solo diez nuevas sustancias (o asociaciones de sustancias) se comercializan actualmente.

El problema de las escasas nuevas sustancias es mundial, de las 155 sustancias activas registradas desde 1938, 62% solamente (96 sustancias) son todavía disponibles al momento. Durante el período 1999- 2008, 34 sustancias activas se han retirado del mercado, sólo 17 han sido autorizados. Desde 2010, sólo una ha sido autorizada.

En este contexto, un plan bautizado como COMBACTE (combatting bacterial resistance in Europe) fue llevado a cabo con financiamiento europeo, para investigación de nuevas moléculas y para incentivar la realización de nuevos ensayos clínicos, principalmente para las moléculas en fase de desarrollo de los laboratorios farmacéuticos asociados a este proyecto.

Este proyecto ya tiene dos nuevas moléculas antibióticas: bedaquilina y delamanid que son exclusivamente destinadas al tratamiento de la tuberculosis pulmonar multirresistente⁹³.

Esta preocupación por un futuro en donde no dispongamos de antibióticos incluso para lesiones menores, debería ser una prioridad para gobiernos de todo el mundo. La experiencia en Francia, y su manejo de antibióticos así como su continua capacitación en el uso de los mismos, me ha permitido ver que es la participación de todos sus actores lo que permitirá realizar cambios consistentes⁹⁴.

En este país, la información para el uso de antibióticos tanto a nivel de comunidad como hospitalario se encuentra disponible de modo gratuito en las páginas web, así como en reportes escritos dirigidos a profesionales de salud, con información actualizada, útil y de fácil comprensión. Además a través de la página web es posible solicitar interconsulta con médicos infectólogos del Ministerio para apoyo en la elección antibiótico⁹⁵.

9. DESNUTRICION CAQUEXIA E INFECCIONES: ¿UNA ASOCIACION MORTAL?

La caquexia y su caquéctica historia...

Derivada del griego cachexia, kakos: pobre, hexis: condición , "pobre condición", es una condición compleja y heterogénea. El punto clave es que la pérdida de masa muscular no puede ser fácilmente recuperada o revertida por una realimentación, pues esta no viene sólo con pérdida de músculo sino con pérdida de apetito o anorexia.

Este síndrome acompaña muchos desórdenes crónicos, y se caracteriza a diferencia de la hambruna en que no sólo se depleta al inicio los depósitos grasos sino también la musculatura esquelética. Se calcula que casi la mitad de los pacientes con cáncer pierden algún grado de su peso corporal durante su enfermedad, y casi un tercio pierden más de 5% de su peso original. Estas pérdidas son un factor pronóstico en términos de supervivencia y altera la respuesta a la quimioradioterapia.

Más del 20% de las muertes por cáncer son causadas de modo directo por la caquexia, y ésta se manifiesta más en aquellos con neoplasias de tumor sólido del tracto gastrointestinal y el pulmón.

9.1. FISIOPATOLOGIA

Producido como un mecanismo de adaptación, la caquexia se produce para evitar el daño de un estado proinflamatorio y dotar al cuerpo de suficiente energía para abastecer un estado hipermetabólico. Sin embargo, cuando este catabolismo proteico- energético es mantenido en el tiempo, lo que incluye citocinas proinflamatorias, factores derivados de

tumores y hormonas, producida por una serie de respuestas al cáncer que incluyen daños secundarios que se analizarán a continuación.

- a. **La anorexia:** En el caso del paciente oncológico tiene un componente neurohumoral que involucra una perturbación del control de ingesta de alimentos. El estímulo periférico incluye neuropéptido Y, melanocortina, leptina, grelina, citocinas, glucocorticoides, malonil Coenzima A y serotonina lo que conlleva a un desinterés en la búsqueda de alimentación.

Los factores secundarios que contribuyen a esto son factores como la ansiedad, depresión, obstrucción intestinal, náusea, vómitos, constipación, alteraciones en el gusto y dolor persistente.

Daño secundario: Ingesta reducida de calorías por vía oral (disminución en la búsqueda de alimentos, mecanismo de saciedad precoz), se calcula que en promedio se reducen las calorías entre 300 – 500 kcal/día.

- b. **Hipermetabolismo:** En cáncer activo se calcula un aumento en el consumo de energía entre 100 -200 kcal/día, esto debido a la gran cantidad de citocinas proinflamatorias. Esto plantea una paradoja, si bien el cáncer aumenta la tasa metabólica, la actividad física disminuye considerablemente.

Daño secundario: Aumento en el consumo metabólico.

- c. **Producción aumentada de citocinas:** Como se ha comentado previamente, en el cáncer activo existe un estado proinflamatorio persistente con producción de citocinas como TNF- α , Interleucina -6, interleucina -1 e interferón – γ . Cada una de estas citocinas han sido estudiadas en ratas de laboratorio, y se ha visto que sus niveles no son altos, no siendo detectables en altas concentraciones en pacientes con cáncer, por ello se postula que tienen un rol de actividad local a través del crecimiento del tumor. Esta activación produce a su vez la respuesta hepática aguda de respuesta proteica, con alto consumo de proteínas y grasas de las reservas, es más se ha comprobado que éstas solas pueden producir el síndrome de caquexia. Su

bloqueo de modo experimental puede producir efectos secundarios pero esto sólo no influye en el peso. Sin embargo esto es relativo pues el estado de "wasting" del paciente caquético depende del balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Daño secundario: pérdida de peso, disminución del apetito y disminución de supervivencia.

- d. **Factores específicos del tumor:** Los tumores producen el Factor inductor de proteólisis o PIF, y se excreta por la orina. Este contribuye a aumentar la destrucción muscular y disminuir la síntesis de proteínas musculares. A su vez se aumenta la excreción del factor mobilizante de lípidos (LMF), que depleta el tejido adiposo.

Daño secundario: Disminución de masa muscular y depósitos grasos.

- e. **Vía de catabolismo muscular:** Los mediadores responsables de la caquexia por cáncer varían en los diferentes modelos murinos experimentales, una situación similar puede extrapolarse a los humanos. Los tratamientos en estos pacientes pueden ser numerosos, para atacar cada uno de los diversos mediadores envueltos en este proceso. Sin embargo, hay elementos comunes a de esta vía catabólica. La vía ubiquitín- proteasoma (U-P pathway), resulta una vía metabólica común asociada a la proteólisis en la atrofia muscular asociada a caquexia, la reversión de la misma requiere la comprensión completa del proceso. Esto involucra una cascada de enzimas que ligan a otras proteínas (cadenas de polipéptido de ubiquitina), cuya función es unirse para la destrucción del proteasoma, complejo proteasa multiunidad. La activación en los modelos murinos ocurre en todos los modelos de caquexia por cáncer. En los seres humanos se ha demostrado que el RNA mensajero de ubiquitina es el doble de alto en los músculos de los pacientes con cáncer gástrico que en aquellos sin cáncer gástrico. El nivel de ubiquitina RNAm también se correlaciona con el estadio de la enfermedad.

Muchos factores de caquexia han sido identificados así como sus mecanismos de señalización. De todas maneras, hasta hace muy poco, los productos a los cuales se dirigen para regulación a la baja, durante procesos de desgaste (wasting), continúan siendo desconocidos.

En la unidad básica del músculo, las citocinas de la miofibra así como factores de caquexia (TNF- α , INF- γ , IL6, PIF), muestran un alto grado de selectividad para la regulación a la baja de la cadena pesada de miosina, mientras que otras proteínas miofibrilares no son afectadas. La pérdida de la cadena pesada de miosina puede ocurrir por vía mRNA- dependiente o como un mecanismo dependiente de proteasoma, dependiendo el factor específico de caquexia envuelto. Esta es la construcción teórica con la que queda establecido que el desgaste muscular en cáncer es causado por la regulación a la baja de productos genéticos musculares más que una pérdida de proteínas generalizadas. Esta disminución de la masa muscular resulta tanto de un aumento de proteólisis como una disminución de la síntesis proteica. Esta disminución puede ser tanto por la disminución de la concentración de insulina, disminución de la sensibilidad de los músculos esqueléticos a la insulina, disminución de los niveles de translación de proteínas, reservas inadecuadas de aminoácidos. La disminución de la actividad física de los pacientes caquéticos puede jugar un rol en la disminución de la producción de proteínas. Suplementar aminoácidos no restaura la síntesis de proteínas para el músculo, ya que no es éste el motivo por el cual se pierden. En pacientes con distrofias de Duchenne /Becker se han ligado mutaciones en genes que codifican componentes del complejo distrofina glicoproteína (DGC), una estructura multiproteína asociada a membranas de miofibra. Una correlación positiva se ha identificado entre la desregulación DGC y caquexia en seres humanos con adenocarcinoma gastroesofágico.

- f. **Balance neurohormonal:** La activación neuroendócrina como respuesta al estrés se ha pensado que es también importante en la fisiopatología de la caquexia por cáncer. Potenciales mediadores incluyen la actividad adrenérgica aumentada, cortisol elevado, disminución de la insulina,

hipogonadismo y actividad aumentada del sistema renina- angiotensina. Cuando la pérdida de peso inicia en la caquexia, ésta moviliza depósitos del cuerpo. A medida que el estrés continua, hay un cambio desde el estado anabólico al catabólico y resistencia a hormonas anabólicas.

9.2. Síntomas y clínica de la Caquexia en el Cáncer

La definición y la clínica de la caquexia resulta de un examen que no debe tomarse rígidamente, siendo la baja de peso inexplicada, anorexia y fatiga los más comunes en paciente con cáncer avanzado.

Anorexia asociada a la enfermedad: es la pérdida del deseo de comer, y que produce una disminución en la ingesta de alimentos. La prevalencia de ésta en el paciente con cáncer va entre 25 – 50% en el momento del diagnóstico y puede llegar al 60% en cáncer avanzado, principalmente debido a los tratamientos recibidos.

Este síntoma puede ser confundido con otras patologías que ocurren en el paciente con cáncer como la depresión, reacciones adversas de la quimioterapia, disfagia. La diferencia es que para que se manifieste requiere que a nivel del sistema nervioso central existan diversos cambios, lo que interferirán con el control de la saciedad precoz, alteraciones del gusto, alteraciones en el olfato, aversión por la carne y náusea/vómito. Los pacientes que manifiesten al menos uno de estos síntomas deben ser considerados como anoréxicos. Sin embargo esta herramienta diagnóstica sólo provee un acceso cuantitativo de la anorexia, que puede ser utilizado para cuantificar la extensión de la anorexia por una escala visual analógica.

El peso y la talla deben ser recogidos, la pérdida de más del 5% sugiere una caquexia en curso, mientras que si es mayor del 15% sugiere que la caquexia está bastante avanzada. La definición de caquexia de la OMS es un índice de 15.9 kg/m² o menor asociado con clínica de caquexia. Edema y ascitis son comunes y responden a la severidad de la baja de peso³⁴.

9.3. Evaluación nutricional en el paciente oncohematológico

La dificultad de los índices en la evaluación de nutrición radica en poder catalogar la desnutrición en sus diferentes compartimentos. En el paciente con cáncer por circunstancias lógicas como la falta de apetito derivada de la enfermedad y los tratamientos, el mayor consumo energético por su enfermedad y dependiendo del primario una menor capacidad gástrica, metástasis que impiden un tránsito intestinal adecuado, existe un desbalance en proteína y energía. Los valores de albúmina en este tipo de pacientes incluso son parte de criterios pronósticos de mortalidad así como influye en la toma de decisiones para tratamiento activo quirúrgico, quimioterápico o de radioterapia.

- a. **La albúmina**, es un parámetro útil como indicador de status nutricional pues no se relaciona mayormente con inflamación o hidratación del individuo, lo que refleja el estado del compartimento de mejor modo.

Tanto la Guía de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral como el programa francés de Nutrición Nacional recomendaba el uso del **score MNA** (el cual no usa ningún parámetro de laboratorio) en el contexto de pacientes adultos mayores o en casas de cuidados pero no en el paciente hospitalizado. Las guías ESPEN recomienda usar una combinación de IMC y el instrumento MUST (Malnutrition Universal ScreeningTool)³⁵.

- b. **Índice de Buzby**: Las guías francesas recomiendan el uso del NRI el cual fue descrito primero por Buzby como un score nutricional para evaluar el riesgo de complicaciones en el postoperatorio. Este combina dos indicadores (albúmina y pérdida de peso).

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albúmina (g/l)} + 41,7 \times (\text{peso actual/peso habitual}).$$

No desnutrido: \geq o igual a 97,5

Moderadamente desnutrido: entre 83,6 y 97,4

Severamente desnutrido: \leq o igual a 83,5

Dada la imposibilidad frecuente de conocer el peso ideal si no se conoce este dato, se puede utilizar en su defecto el IMC, incluso en la talla existen estudios que validan la posibilidad de estudiar al paciente en base a aproximaciones de su peso y talla. En todo caso, el estudio en 2005 y publicado en los Anales de Nutrición Clínica de Bouillanne et al, establece que mediante la identificación de la malnutrición se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo de infección. Mediante estratificación nutricional se observó una correlación significativa con la albúmina en casos de desnutrición severa. El aumento de citocinas proinflamatorias aumenta la ruptura y escape capilar de la albúmina, con ello no se puede excluir que la disminución de su concentración sérica refleje condiciones inflamatorias más que estado nutricional³⁶.

c. Índice de Masa Corporal (IMC): El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga Adolphe Quetelet, por lo que también se conoce como índice de Quetelet. Es la fórmula más utilizada, de hecho, la OMS promueve su utilización, sin embargo, se este no es validado en pacientes oncológicos ni en pacientes adultos mayores.

Se expresa como sigue:

$$\text{IMC: Kg/m}^2$$

9.4. Estudio y seguimiento de pacientes con infecciones: el curioso caso del paciente oncológico.

a. Seguimiento nutricional: Como se comentó en el capítulo de desnutrición-caquexia – cáncer, el paciente oncológico requiere un manejo que involucre una constante reevaluación y valoración de riesgo por un equipo multidisciplinario que incluya un oncólogo, médico de familia, enfermera clínica, médico ocupacional y nutricionista. Cuando un paciente ha perdido mucho peso, los eventos primarios están frecuentemente compuestos por factores secundarios a la enfermedad (como el encamamiento), y es casi imposible ofrecer una solución a este problema. Hasta el

momento y dado los limitados beneficios de un manejo activo lo más importante es no justificar o ignorar los factores reversibles asociados a la caquexia³⁷.

b. Medidas no farmacológicas: El Consumo calórico adecuado es importante pero no cubre todo el problema, los pacientes tratados con soporte nutricional enteral tienen una menor respuesta con menor aumento del peso corporal, y menor nivel de albúmina sérica comparados con controles no oncológicos. Al parecer en el paciente oncológico existe un bloqueo parcial anabólico muscular no así en la ganancia en grasa que es igual a controles sanos. Estos hallazgos han demostrado que aunque existe un balance negativo en el paciente con cáncer- caquexia que puede mejorar con nutrición artificial, esto no impide, previene o revierte la pérdida de masa muscular. Si bien esto puede influir en la mejoría de ciertos parámetros nutricionales es importante considerar el beneficio en la calidad de vida y los potenciales problemas en este soporte³⁷.

c. Regímenes de ejercicio: La actividad física está alterada en el paciente por dos razones: la primera, el músculo fatigado del paciente tiene una mayor excitabilidad y mayor tendencia a la fatiga que el músculo de un control sano. La segunda, ha sido postulado que la actividad física reducida está diseñada a ahorro energético por el aumento de la tasa metabólica en reposo. Se han diseñado estudios que demuestran que las actividades en los pacientes oncológicos se hallan muy reducidas, en el paciente caquético sus niveles son comparables a pacientes con lesiones de médula que viven en su domicilio, o también son comparable a pacientes con parálisis cerebral. Los niveles de actividad así de bajos pueden exacerbar la pérdida muscular a través del desacondicionamiento.

Regímenes de ejercicio, como programas de caminata pueden mejorar la masa muscular y reducir de forma subjetiva la sensación de fatiga. Esta puede ser reducida si el paciente tiene un adecuado soporte social y limitando el estrés. Los pacientes deben recibir consejo para hacer más eficiente su uso de energía enfocándose en los tiempos de alimentación e interacción social. Si la fatiga ocurre además con anemia, tratamiento con

rhEPO puede ayudar no sólo en la producción de eritrocitos, al parecer existe un rol en modelos experimentales de infarto de miocardio y daño de ischemia – reperfusión a través de efectos antiapoptóticas en el miocardio. Todavía existen efectos en el tratamiento de rhEPO no definidos, relacionados con la progresión de la neoplasia. Finalmente, los tratamientos van dirigidos no sólo a técnicas conductuales de realimentación, sino a realización de actividad física en actividades simples pero continuas con el fin de ganar masa muscular.

d. Tratamiento farmacológico:

- ***Estimulantes del apetito:*** Agentes progestacionales en altas dosis, como el acetato de megestrol (dosis de inicio 160mg/día, titulando hasta dosis máxima de 800mg/día de acuerdo a la respuesta clínica) o medroxiprogesterona pueden aumentar el apetito en un 70% de los casos mediante un mecanismo a la baja de citocinas proinflamatorias. Existen 3 problemas en el paciente si utilizamos esta estrategia: Primero, el aumento en el peso observado es debido a edema o depósitos grasos, más que el aumento de la musculatura esquelética. Más allá de esto, el hecho de disminuir los andrógenos circulantes, hace que disminuya la masa muscular. Segundo, la dosis exacta de los progestágenos requerida es desconocida. Las dosis utilizadas en los estudios, se han medido entre 160 – 1600mg/día. Tercero, hay un riesgo alto de efectos secundarios que incluyen tromboembolismo, hiperglicemia, hipertensión, edema periférico, alopecia e insuficiencia adrenal. Los corticoides también pueden inducir un efecto transitorio en el apetito, en el performance status y en la sensación física de bienestar. Pero esto sólo dura unas pocas semanas, con el riesgo de acumulación y daños a largo plazo. Por ello se prefiere el uso de progestágenos.
- ***Agentes que atenúan el catabolismo del músculo esquelético:*** La atenuación de la pérdida de masa muscular ha sido por largo tiempo el objetivo de numerosos estudios, con el fin de disminuir su pérdida en el paciente oncológico. Drogas capaces de inhibir la síntesis y/o envío de citocinas, como por ejemplo los inhibidores de ciclooxigenasa, pentoxifilina, talidomida, melatonina, estatinas,

inhibidores de la enzima de angiotensina; antagonistas de citoquinas como anticuerpos anticitoquinas, suramina; citocinas antiinflamatorias como IL-12, IL-15; y suplementos antiinflamatorios han sido extensamente probados en modelos de caquexia. De ellos, sólo los inhibidores COX y ciertos suplementos como el ácido eicosapentoico representan una terapia estándar. Drogas de tipo AINES administrados de forma conjunta con protectores gástricos han prolongado la supervivencia de los pacientes con cáncer, reducen la inflamación sistémica y preservan la grasa corporal. Mientras que EPA, un componente natural del aceite de pescado, disminuye las citoquinas proinflamatorias, bloquea los efectos de PIF e interacciona de modo sinérgico con agentes actuales de quimioterapia. Este suplemento puede ser obtenido como parte de cápsulas de aceite de pescado o como parte de suplementos orales hipercalóricos.

Un estudio en pacientes con cáncer pancreático se vio complicado por la compliance en los pacientes, pero el análisis post- hoc dosis respuesta demostró una relación linear entre los niveles en plasma de EPA y la ganancia de masa muscular. Con respecto al bloqueo directo de las citocinas, los estudios en antagonistas de los receptores de IL1 (ejm: anakinra) e inhibidores TNF (ejm: infliximab, etanercept) en artritis reumatoidea se han visto complicados con el aumento de infecciones de tipo oportunista (especialmente tuberculosis en pacientes que han recibido infliximab). Una aproximación más selectiva podría ser más segura y efectiva para atenuar la pérdida muscular. A esta selección parece ser más seguro y efectivo el uso de inhibición directa de proteasoma. Esto puede ser efectivo en la inhibición directa de proteasoma, esto puede ser conseguido mediante medicamentos o manipulación nutricional. Medicamentos experimentales incluyen péptidos aldehídos, lactacistina/b- lactona, sulfonas de vinilo y análogos dipéptidos de ácido borónico (ejm: bortezomib). EPA es el inhibidor más estudiado, bloquea la vía U-P por inhibición de la formación de ciertos mediadores del músculo esquelético³⁶⁻⁴⁰.

VII. MATERIALES Y METODOS

1. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general:

Determinar los factores asociados a la mortalidad a 30 días, en pacientes oncológicos, no neutropénicos febriles con y sin bacteremia en la Clínica Santa Ana, Grupo Hospitalario San Vicente, de Mayo a Noviembre 2014, Estrasburgo- Francia

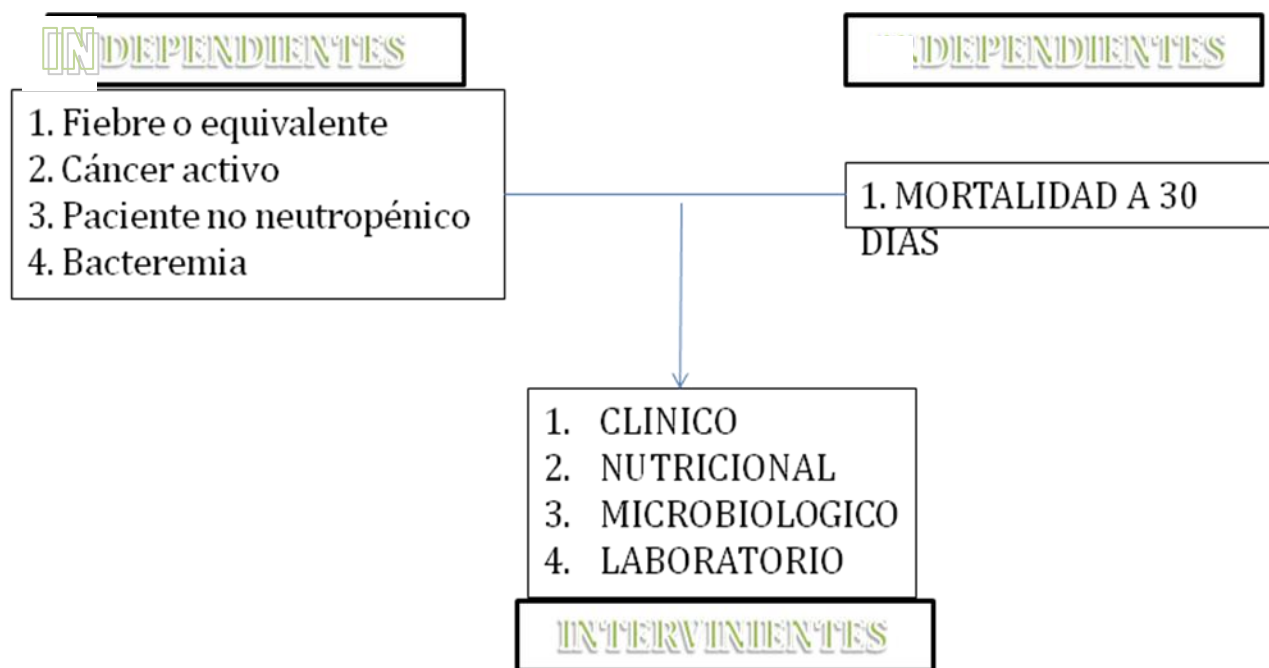
ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia de fiebre de etiología infecciosa en pacientes no neutropénicos.
- Establecer el porcentaje de pacientes no neutropénicos con fiebre que presentaron bacteremia mediante la toma de dos hemocultivos al ingreso, al 5to día de hospitalización.
- Conocer el estado nutricional en los pacientes oncológicos no neutropénicos febriles mediante el índice de masa corporal y el índice de Buzby.
- Determinar la evolución del estado nutricional mediante el índice de Buzby a los 10 días de hospitalización y su relación con la mortalidad a los 30 días.
- Correlacionar la precisión del tratamiento empírico en relación al resultado de cultivos en el paciente febril no neutropénico con diagnóstico oncológico.

2. HIPOTESIS DEL ESTUDIO

- Los pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre, tienen factores clínicos, nutricionales y microbiológicos identificables que están asociados a mayor mortalidad a 30 días.

3 . VARIABLES



3. TABLA DE VARIABLES:

INDEPENDIENTES:	INTERVINIENTES	DEPENDIENTE
1. Cáncer activo en tratamiento quimioterápico, radioterápico o ambos. 2. Fiebre o equivalente. 3. Contaje de neutrófilos superior a 1000 cel/mL.	1. demográficos: Edad, Género 2. tipo de neoplasia: sólida o hematológica 3. estadio clínico observado 4. estado nutricional a los 10 días: índice de Buzby 5. exámenes de Laboratorio 6. comorbilidades	Mortalidad a los 30 días.

4. METODOLOGÍA

a. Definiciones operacionales

Variable	Definición Conceptual	Indicador	Dimensión	Escala	Medición
1. Tipo de Cáncer	Tipo de Cáncer y su estado clínico actual	Diagnóstico Clínico y/o Histopatológico	Clínica	0. Hematológico 1. Sólido	Porcentaje %
2. Cáncer avanzado	Neoplasia que se extiende más allá de su sitio primario (NSCNN)	Información de la historia clínica	Numérico discreta	0. No 1. Sí	Porcentaje %
3. Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Número de años cumplidos	Numérico discreta	Número entero	Media Moda Mediana Desviación estándar
4. Género	Características generales comunes	Presencia de caracteres sexuales masculinos o femeninos	Fenotipo	1. Hombre 0. Mujer	Porcentaje %
5. Hipotensión de ingreso	TAM menor a 60 mmHg o TAS menor a 90mmHg o TAD menor a 60mmHg	Valor obtenido con esfigmomanómetro de mercurio	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	Porcentaje %
6. Alteración del estado de conciencia al ingreso	Escala de Glasgow igual o menor a 13 sobre 15.	Score obtenido clínicamente bajo observación médica.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Si	Porcentaje%
7. Índice de Masa corporal (IMC)	Relación del peso en kilogramos sobre la talla al cuadrado	Índice del peso sobre la talla al cuadrado	Kg/m ²	Número entero	Media Moda Mediana Desviación estándar

8. Índice Nutricional de Riesgo o Buzby^{16,17} a los 10 días	(NRI) = 1,519 x albúmina (g/l) + 41,7 x (peso actual/peso habitual).	Datos que constan en la Historia clínica. Y parámetros de laboratorio	Fenotipo	0.No desnutrido: > o igual a 97,5 1.Moderadamente desnutrido: entre 83,6 y 97,4 2.Severamente desnutrido: < o igual a 83,5	Porcentaje
9. Índice de filtrado o tasa de filtrado glomerular (IFG) Calculada por MDRD	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerularesrenales hacia el interior de la cápsula de Bowman.La Fórmula MDRD estima el IFG usando los niveles de creatinina en plasma y la edad,.	Valor reportado del laboratorio	Numérico discreta	Número entero	Media Moda Mediana Desviación estándar
10. Plaquetas	Valores normales entre 150 000 – 300 000 cel/uL	Valor reportado del laboratorio	Numérico Discreta	Número entero	Porcentaje
11. Leucocitos	Valores normales entre 4000 – 10000 cel/uL	Valor reportado del laboratorio	Numérico Discreta	Número entero	Porcentaje
12. Eosinopenia	Eosinófilos reportados en 0%	Valor reportado del laboratorio	Cualitativa dicotómica.	0 no 1 si.	Porcentaje
13. Hemoglobina	Concentración de Hemoglobina en sangre por dL	Valor reportado del laboratorio	Numérico discreta	Número entero	Media Moda Mediana Desviación estándar
14. Procalcitonina	Prohormona secretada en la tiroides que se eleva en procesos infecciosos severos	Valor reportado del laboratorio	Numérico discreta	Número entero	Media, Moda Mediana Desviación estándar
15. Mortalidad a 30 días	Medida de mortalidad derivada del diagnóstico de fiebre	Ausencia o presencia	Cualitativa dicotómica.	0. No 1. Sí	Porcentaje
16. Infección	Criterios o no de Respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección. Si existe falla orgánica es catalogada como	Clínica + Valores de Laboratorio	Cualitativa dicotómica.	0. No (ausencia de infección) 1. Infección no sepsis 2. Sepsis 3. Sepsis grave 4. Shock séptico	Porcentaje

	grave.				
17. SOFA SCORE. Sepsis-related organ failure assesment	Escala de Fallo Multiorgánico	Parámetros clínicos y de laboratorio	De acuerdo a la tabla de cálculo del score	Valor de SOFA	Media, Moda Mediana Desviación estándar
18. Bacteremia primer día	Presencia de bacterias en el torrente circulatorio (funguemia en caso de hongos) demostrada mediante hemocultivo. (IDSA 2012) en el día de ingreso	Parámetro de laboratorio microbiológico	Cualitativa dicotómica.	2. No 3. Sí	Porcentaje
19. Bacteremia quinto día	Presencia de bacterias en el torrente circulatorio (funguemia en caso de hongos) demostrada mediante hemocultivo (IDSA 2012) en el día 5 de hospitalización.	Parámetro de laboratorio microbiológico	Cualitativa dicotómica.	4. No 5. Sí	Porcentaje
20. Correlación de tratamiento empírico	Comparación de la sensibilidad del germen encontrado en cultivos con la terapia antibiótica empírica de inicio y/o respuesta clínica del paciente.	Resultados de cultivos	Cualitativa dicotómica.	0. No correlacionado 1. Sí correlacionado	Porcentaje

5. Tipo de Estudio y Diseño General:

Estudio observacional, analítico, de cohorte prospectivo.

5.7. Universo de Estudio:

La mortalidad estimada en pacientes oncológicos no neutropénicos con fiebre hospitalizados en la Clínica Santa Ana es del 30% (Bibliografía ANEXO 1: Evaluation de l'état nutritionnel, mortalité a court terme, cohorte prospective de 68 patients oncologiques et hématologiques fébriles. Analyse intermédiaire au Groupe Hospitalier Saint Vincent (GHSV) Ste. Anne-Strasbourg)

Se estima que aproximadamente se hospitalizan 150 pacientes semestrales con estas características en la Clínica Santa Ana (GHSV); con una tasa de mortalidad del 30%, una precisión de más o menos 5% y una seguridad de la estimación de un 95%, el tamaño muestral es de 103 pacientes, considerando un 5% de pérdidas se estimó incluir 108 pacientes.

Fórmula:

$$n = \frac{N * Z^2 \alpha * p * q}{d^2 * (N-1) + Z^2 \alpha * p * q}$$

$$n = \frac{150 * 1.96^2 * 0,3 * 0,7}{0,5^2 * (150-1) + 1,96^2 * 0,3 * 0,7}$$

$$n = 102$$

$$n = 102 + 5\% \text{ de pérdidas} = \underline{108}$$

El Grupo Hospitalario San Vicente es miembro de la FEHAP (Federación de Establecimientos Hospitalarios y de Asistencia Privada no lucrativa). Es uno de los más importantes Establecimientos de Salud en la Región de Alsace, Francia. Cuenta con cuatro clínicas integradas: tres en Estrasburgo: SainteAnne, Sainte Barbe y La Toussaint, una en Schirmeck: SaintLuc, y un centro para estudios de enfermería en Estrasburgo: Institut de Formation en Soins Infirmiers (IFSI) Saint Vincent.

La Clínica Santa Ana (SainteAnne), ubicada en el Norte de Estrasburgo es el primer establecimiento privado sin fines de lucro de Alsace, cuenta con 276 camas, de las cuales 29 camas son parte del servicio hospitalización, además del Hospital del Día, la Consulta Externa que son parte del Servicio de Oncohematología. Se maneja con un equipo pluridisciplinario de médicos oncólogos, hematólogos, infectología, enfermería, kinesiterapeuta, Psicología, Nutricionista, Asistencia Social, Enfermería de cuidados de sofrología y relajación. Además hay voluntarios de modo cotidiano de dos asociaciones (JAMALV (Jusqu'A La Mort Accompagner La Vie) y Pierre Clément).

6.- MÉTODOS:

6.1 DELIMITACIÓN TEMPORAL : Segundo semestre del 2014

6.2 UNIDAD DE ESTUDIO : Pacientes con fiebre, que demanden control por el Servicio de infectología , pertenecientes al Servicio de Oncología Clínica, Clínica Santa Ana; Grupo Hospitalario San Vicente.

6.3 TIPO DE MUESTRA : Probabilística

6.4 METODO DE MUESTREO: Por cuota

- Criterios de inclusión y exclusión

○ *Criterios de inclusión:*

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años hospitalizados en el Servicio de Oncohematología.
2. Diagnóstico oncológico confirmado en cualquier estadio clínico.
3. Presencia de fiebre o equivalente.

○ *Criterios de exclusión:*

- Contaje de neutrófilos menor a 1000 células al ingreso o probabilidad de disminuir a los 10 días.
- Indicación de manejo paliativo.

6.5 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS:

PARA LA SELECCIÓN Y OBTENCION DE LOS DATOS SE PLANIFICO EL ESTUDIO EN TRES ETAPAS DE SEGUIMIENTO

DIA0 A 2 SELECCIÓN DE PACIENTE	DIA 7 A 10	OBSERVACION MORTALIDAD 30 DIAS
1. Historia Clínica:	1. Evaluación	1. Paciente

datos nutricionales, comorbilidades	nutricional	fallecido:
2. Diagnóstico Oncológico y estadío	2. Parámetros vitales y examen físico.	si/no, mediante:
3. Examen físico y signos vitales	3. Exámenes de laboratorio	- Historia clínica física
4. Demanda de exámenes de laboratorio y hemocultivos.	4. Diagnóstico final.	- Sistema médico
		- Llamada telefónica al médico tratante.

6.6 BIOÉTICA

- Comisión Nacional de la Libertad y la Informática de Francia (CNIL, Commission Nationale de l'informatique et des libertés, France): Reunión en el mes de Abril 2014 previo al inicio del estudio con el fin de explicar el proyecto. Equivalente a Comité de Bioética de Francia.
 - Aprobación recibida por escrito el 28 de Mayo de 2014. **(adjunto)**
- **Confidencialidad de los datos:** Se codificó en la base de datos los nombres e historias clínicas de los pacientes, de modo que la información de sus nombres sea sólo conocida por el investigador, guardando la confidencialidad.
- **Seguridad del paciente:** El estudio no excede el cuidado habitual ni los protocolos habituales de la hospitalización en el Servicio de Oncohematología de la Clínica Santa Ana (GHSV). Tanto la evaluación nutricional como los exámenes de laboratorio no exceden los cuidados proporcionados en dicha Unidad y los datos son extraídos de las historias clínicas.
- **Información al paciente:** Al ingreso al Servicio todo paciente y su familiar es informado de los procedimientos clínicos y paraclínicos a los que será sometido durante su hospitalización, también son informados que sus datos serán evaluados como parte de diferentes estudios y estadísticas del Servicio de Infectología.

- **Beneficios de los pacientes:** No existe un beneficio directo sobre la atención de los pacientes durante la realización del estudio. Sin embargo, los datos del estudio proporcionarán información que podría contribuir al cuidado de los pacientes.
- **Conflicto de intereses:** Ninguno

6.7 Instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

1. Historia Clínica informática: *proceso para obtener antecedentes y datos no completados en las visitas.*

- SISTEMA INFORMATICO: Sistema **APPLIGOS**, Version js Lemoine, 1995-2011, Système Strasbourg Oncologie Libérale.

2. Hojas de recolección de datos (Anexo2)

6.8 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

- Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

- El levantamiento de datos se realizó con la hoja diseñada (Anexo 2), y se trasladó a base de datos en Hoja Excel 2010.

- **Programas a utilizar para análisis de datos:** SPSS 20.0.

La descripción de las variables cuantitativas (numéricas) se empleará media, mediana y moda como estimadores de tendencia central, posteriormente como medida de dispersión rango y desviación estándar. Para visualizar los datos de las variables se utilizarán tablas, gráficas y cuadros. El análisis bivariado para variables numéricas se realizará mediante la t de Student. La asociación entre dos variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

La descripción de las variables cualitativas (categóricas) se realizará mediante porcentajes. Para visualizar los datos de las variables se utilizarán tablas, gráficas y cuadros.

Para realizar el análisis por regresión logística, se tomará en cuenta el cociente Odds Ratio (OR) para el carácter de distribución binomial de los resultados.

6.9 PRESUPUESTO:

- Hojas de papel bond A4 para impresiones: 50 USD
- Copias de los protocolos dejados en cada área del Servicio: 10 USD
- Copias de los cultivos de los pacientes: 50 USD
- Transporte fines de semana: 300 USD
- Impresión y anillado de protocolo de tesis: 4 USD
- Impresión y empastamiento de tesis: 60 USD

TOTAL APROXIMADO: 474 USD

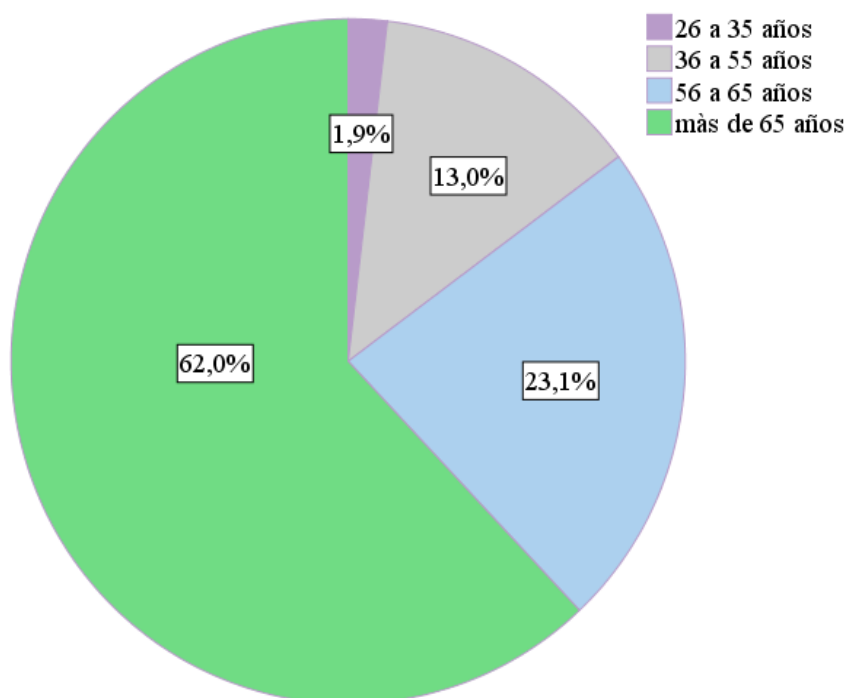
VIII. RESULTADOS

1. Descripción general

Para el estudio se incluyeron 108 pacientes con un promedio de edad 68.1 ± 12.9 años. El 59.3% (n=64) fueron varones, ver *Gráfico 1*.

GRÁFICO 1

Distribución Etaria de pacientes oncológicos no neutropénicos Hospitalizados con fiebre.



Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

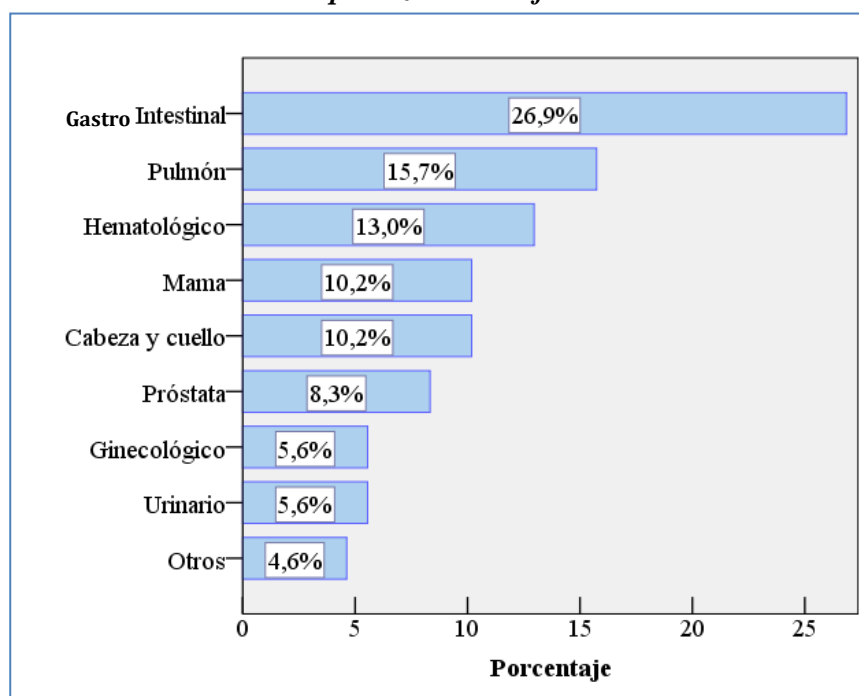
1.1 Estado Oncológico

La mayoría de pacientes tuvieron tumores sólidos 84.3%(n=91), ver *Gráfico 2*. El 80%(n=87) estaba en estadio clínico IV, y se consideró como portadores de enfermedad oncológica avanzada al 95.4%(n=103).

El 35.2%(n=38) de los enfermos estaba en progresión de la enfermedad neoplásica al momento del estudio.

GRAFICO 2

Frecuencia de los tipos de tumores encontrados en pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre.



Otros: incluye neoplasia sin diagnóstico definido y más de un tipo de tumor
Fuente Estadística: Datos del estudio Elaborado por: Autora

1.2 Condición clínica al momento de hospitalización

El promedio del score SOFA al ingreso fue de 5.6 ± 1.8 . La hipotensión arterial de ingreso estuvo presente en el 6.5% (n=7) de los sujetos, hubo alteración del estado de conciencia en el 7.4% (n=8).

1.3. Datos de laboratorio

El promedio de leucocitos al ingreso fue 9735.3 ± 6746 xmm³, y se encontró que el 13.9% (n=15) de los enfermos tenían leucopenia (con conteo de neutrófilos normales), ver *Gráfico 3*.

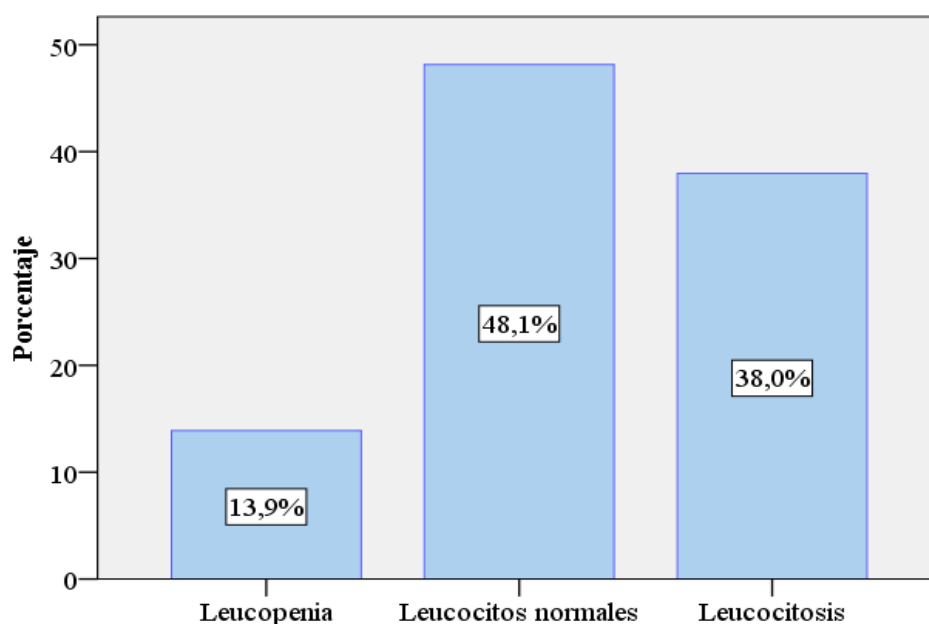
El conteo de Eosinófilos fue bajo en el 24.1% (n=26) de los pacientes.

El promedio de hemoglobina al ingreso fue 10.3 ± 1.5 g/dl.

Las plaquetas tuvieron un promedio de 189638 ± 125538.0 x mm³.

GRAFICO 3

Frecuencia de pacientes según el conteo de Leucocitos al momento del ingreso.



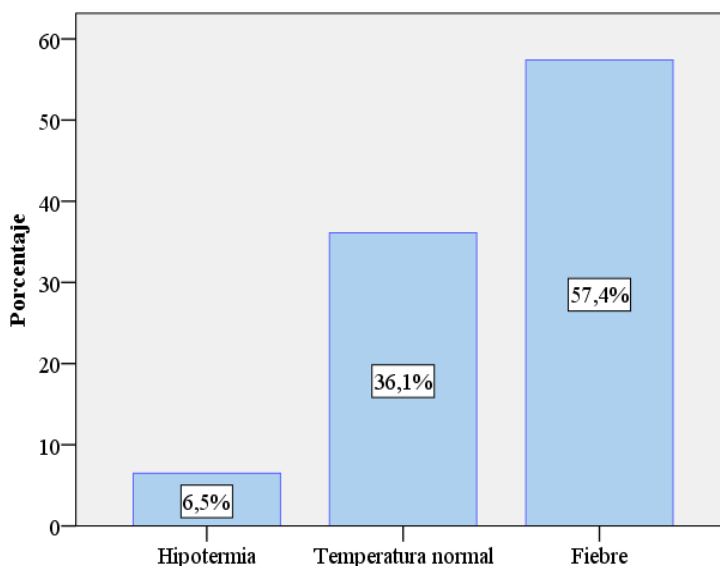
Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

1.4 Presencia de Fiebre o Equivalente

La temperatura corporal promedio fue 38.1 ± 1.2 (34.0 a 39.9 °C). El 57.4% (n=62) de los pacientes presentaron fiebre al momento de ingreso, ver *Gráfico 3*.

GRAFICO 4

Frecuencia de Pacientes según la temperatura corporal al momento de ingreso.



*Temperatura normal: presencia de fiebre referida por el paciente o el antecedente. Fuente Estadística: Datos del estudio Elaborado por: Autora

2. . Presencia de Infecciones

Se consideró como infectados al 44.4%(n=48) de los pacientes, de los cuales 8.3%(n=9) tuvieron criterios de sepsis. Hubo colonización bacteriana en el 5.6%(n=6). En el resto de pacientes la fiebre se consideró de etiología no infecciosa.

3. Bacteremia

Un 42.6% (n=50) de los enfermos presentaron bacteriemia en el primer día de su ingreso (Tabla 1), y únicamente 4.6%(n=5) la presentaron al quinto día de hospitalización.

El 58.4% de los hemocultivos en el primer día fueron negativos.

TABLA 1

Frecuencia de gérmenes aislados en Hemocultivos dentro del primer y quinto día de hospitalización

Primer día		Frecuencia	Porcentaje
	Gram +	28	56
	Gram -	19	38
	Hongos	3	6
	Total	50	100,0
Quinto Día	Gram +	3	60,0
	Gram -	2	40,0
	Total	5	100,0

Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

TABLA 2

Bacterias encontradas en los hemocultivos Día 1

Cultivo	Casos	Gram +	Gram -	Hongo
S. Epidermidis	9	1		
S. Capitis	2	1		
Acinetobacter	2		1	
S. Agalactiae	1	1		
S. Maltophilia	2		1	
S. Hominis	4	1		
E. Coli	5		1	
K. Pneumoniae	6		1	
S. Coagulasa neg	1	1		
C. Albicans	2			1
C. Parapsilosis	1			1
S. Aereus	2	1		

E. Faecalis	3	1		
S. Anginosus	1	1		
Bacillus	1	1		
E. Cloacae	3		1	
Lactobacillus	1	1		
S. Pneumoniae	1	1		
S. Lugdunensis	2	1		
Proteus mirabilis	1		1	
	50	12	6	2

Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

4. Tratamiento Antimicrobiano

Al valorar si el tratamiento empírico fue eficaz, comparado con el reporte microbiológico, se detectó que éste fue adecuado en el 38.9%(n=42) de los tratamientos.

5. Procalcitonina

El promedio de Procalcitonina al ingreso fue de 2.6+9.9, y a los diez días de 1.67+9.3. El valor máximo de Procalcitonina al ingreso fue de 100.4.

6. Estado nutricional

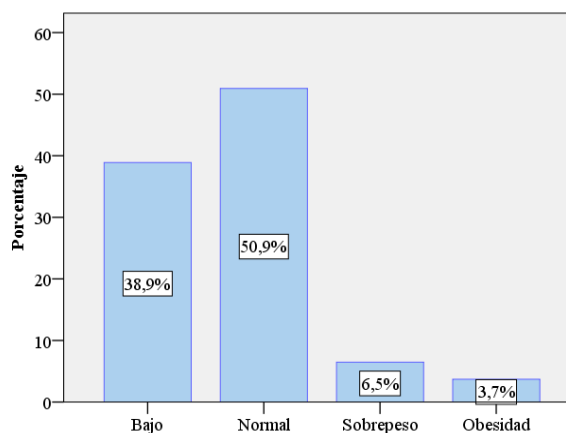
El 62%(n=67) de los pacientes tuvieron diagnóstico de caquexia. El promedio de IMC en todos los pacientes fue de 21.3+3.6, y el 38.9%(n=42) tenían un IMC por debajo de 20, ver

Gráfico 5.

GRAFICO 5

Distribución según el Índice de Masa Corporal de los pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre.

Bajo: IMC menor a 20, Normal: IMC 20 a 25, Sobrepeso: IMC 25 a 30, Obesidad: IMC 30 a 40.
Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora



7. Valor de Albúmina

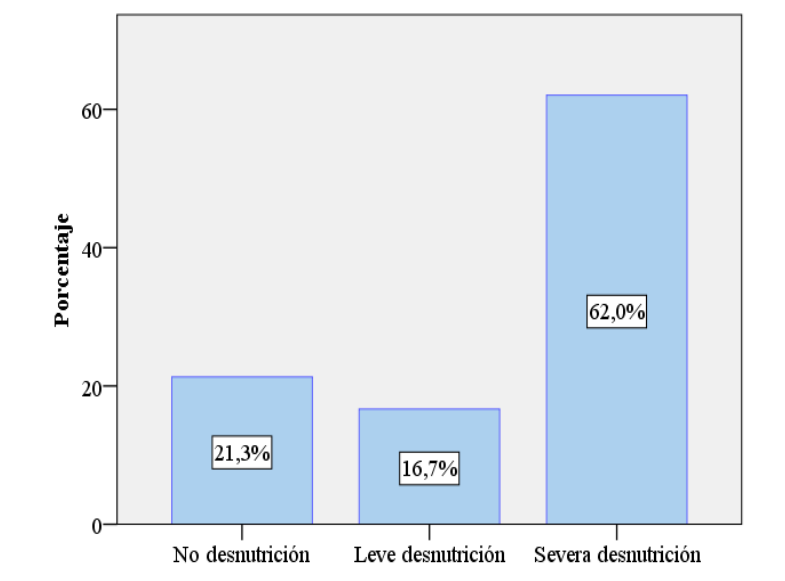
El nivel de albúmina tuvo un promedio total de 2.3 ± 0.7 g/dl, y al momento de ingresar al estudio aproximadamente el 25% de los enfermos tenían una albúmina sérica mayor de 2.8 g/dl, el valor máximo de albúmina fue 3.5 g/dl (en dos pacientes).

8. Valoración nutricional por Buzby

Luego de la valoración nutricional al décimo día de hospitalización, se catalogó como severamente desnutridos por índice de Buzby al 62% (n=67) de los enfermos, ver *Gráfico 6*.

GRAFICO 6

Distribución de los pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre según el Índice nutricional de Buzby valorado al décimo día de hospitalización.

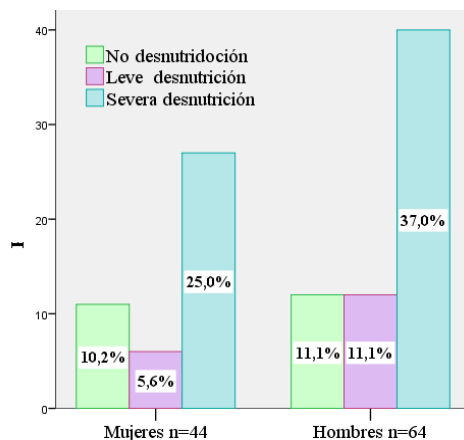


Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

9. Comparación de las variables en estudio según el género

GRAFICO 7

Comparación según el género del estado nutricional por Índice de Buzby



Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

Al comparar la presencia de desnutrición por índice de Buzby según el género, no se encontraron diferencias significativas, $\chi^2(2,0.89)p=0.64$, ver *Gráfico 7*

10. Tasa de filtrado glomerular MDRD

La tasa de Filtrado glomerular estimada por MDRD mostró una diferencia significativa según el género, el resto de variables fueron de magnitud similar, ver *Tabla 2* y *Tabla 3*

11. Mortalidad

El 29.6%(n=32) de los pacientes oncológicos febriles no neutropénicos fallecieron a los 30 días de su ingreso al estudio.

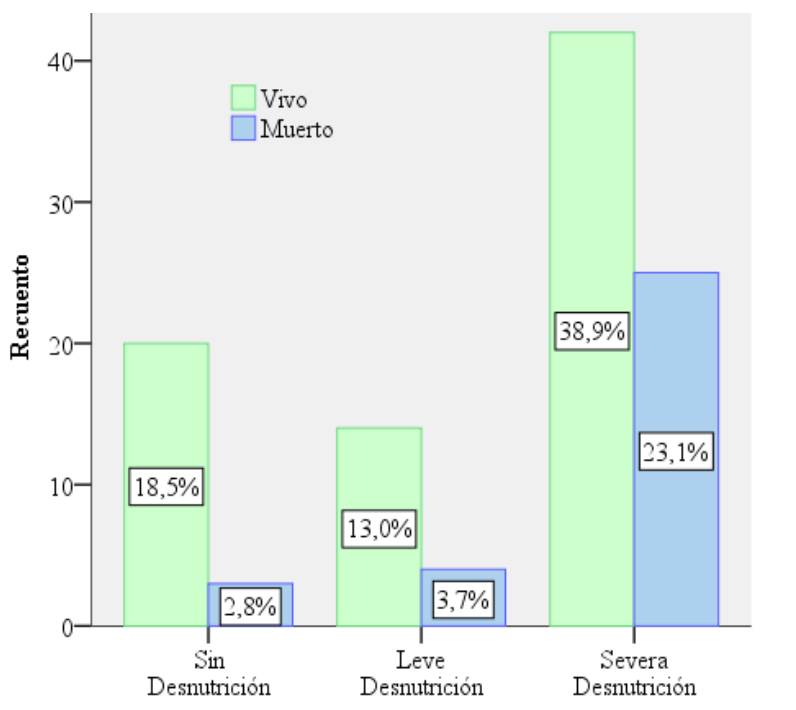
12. Estado nutricional y Mortalidad

Al relacionar el estado nutricional por Índice de Buzby y la mortalidad, no se encontró una diferencia significativa, los porcentajes de pacientes que fallecieron no diferían significativamente según el estado nutricional, $X^2(2,5.4) p=0.06$, ver *Gráfico 7*.

La presencia de desnutrición (leve y severa) está asociada a mortalidad dentro de los 30 días de hospitalización OR: 3.45 (IC95%: 0,94 –12.58), si bien esta asociación no es significativa.

GRAFICO 8

Comparación según estado nutricional por Índice de Buzby y mortalidad a treinta días en pacientes oncológicos febriles no neutropénicos



Fuente Estadística: Datos del estudio

Elaborado por: Autora

13. Otras variables asociadas a mortalidad

En promedio el conteo de leucocitos fue significativamente mayor al ingreso en los pacientes que fallecieron a los 30 días ver *Tabla 3*. La leucopenia (sin neutropenia) se asocia a menor mortalidad a treinta días OR: 7.0 (IC95%: 0.88-55,69) si bien esta asociación es significativa, ver *Gráfico 8*. Los pacientes con leucopenia al ingreso no difieren significativamente en cuanto a las variables de estudio del resto de los enfermos.

Tabla 3

Comparación según mortalidad a 30 días de las variables continuas de pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre.

N=108	Vivo n=76	Muerto n=32	Prueba t
Edad (años)	68.1+13.2	68.1+11.8	P=0.97
Temperatura(°C)	38.0+1.2	38.4+1.0	p=0.09*
IMC	21.1+3.4	21.4+4.1	p=0.54
Albumina (g/L)	2.4+0.6	2.1+0.7	p=0.06
MDRD(ml/kg/m ²)	72.5+30.2	79.9+29.8	p=0.24
Leucocitos(mm ³)	8751.5+6287.3	12071.8+7311.6	p=0.02
Hemoglobina (g/dl)	10.4+1.4	10.2+1.6	p=0.59
Plaquetas(mm ³)	186499.3+127319.6	197093.8+122868.8	p=0.68
Procalcitonina 24h. U/L	Med=0.76 (0.0-100)	Med=0.63 (0.0-12.3)	p=0.54*
Procalcitonina 10d. U/L	Med=0.46 (0.0-96.2)	Med=0.13 (0.0-3.2)	p=0.6*
SOFA	5.7+1.8	5.4+1.9	p=0.48

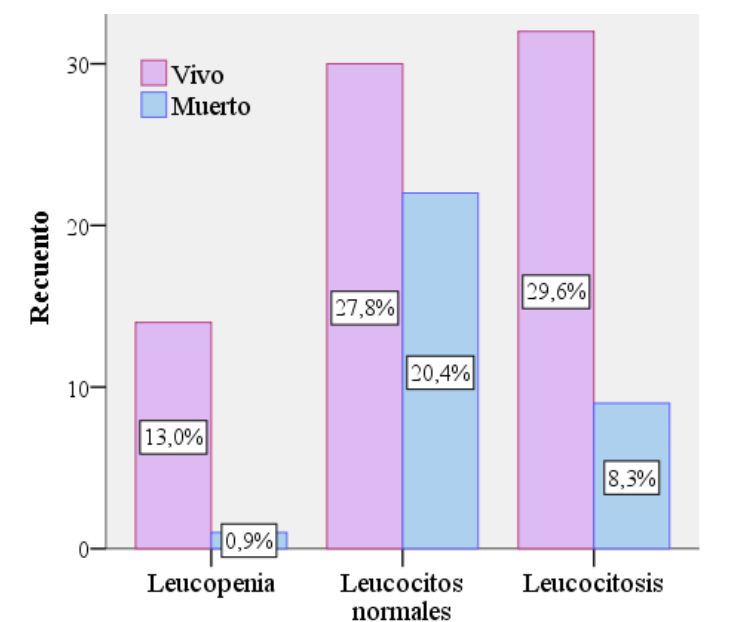
*Test Mann-Whitney

Fuente Estadística: Datos del estudio

Elaborado por: Autora

GRAFICO 9

Comparación de la mortalidad a 30 días según el conteaje de Leucocitos al ingreso.



Fuente Estadística: Datos del estudio

Elaborado por: Autora

La colonización bacteriana y la presencia de Bacteriemia al 5to día de hospitalización están asociadas con menor mortalidad; el resto de variables estudiadas, no mostraron tener relevancia estadística, ver *Tabla 4*.

Tabla 4

Comparación según mortalidad a 30 días de las variables categóricas de pacientes no neutropénicos hospitalizados con fiebre.

N=108	Vivo n=76	Muerto n=32	OR (IC 95%)
Género	H: 31 F:45	H:19 F:13	1.0 (0,43-2.33)
Tipo Tumor (Hematológico)	12	5	0.98 (0,31-3.76)
Enfermedad Avanzada	74	29	0.26 (0.04-1.64)
Estadio Clínico	I:5 II:1 III:9 IV:61	I:4 II:2 III:0 IV:26	X ² (1,6.71) p=0.08*
Progresión Tumoral	26	12	1.15(0.482-72)
Hipotensión	3	4	3.47(0.73-16.52)
Alteración Conciencia	4	4	2.57 (0,60-10,99)
Caquexia	43	24	2.30(0.91-5.77)
Eosinopenia	17	9	1.35(0.53-3.47)
Infección	33	15	1.15(0.50-2.63)
Sepsis	8	1	0.27 (0.33-2.23)
Colonización	6	0	0.68 (0.60-78)
Bacteriemia 24 horas	31	15	1.28 (0.55-2.94)
Bacteriemia 5to día	5	0	0.68 (0.60-78)

Antibiótico Adecuado	30	12	0.92(0.39-2.15)
----------------------	----	----	-----------------

*Test exacto de Fisher

Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

14. Modelo de regresión logística de las variables asociadas a mortalidad

Para explicar la mortalidad en pacientes oncológicos febriles no neutropénicos, se planteó un modelo de regresión logística binaria. Las variables testeadas fueron las que mostraron alguna relación en el análisis bi-variado: conteo de leucocitos, estado nutricional por Buzby, Bacteriemia al 5to día y colonización, ver *Tabla 5*.

Tabla 5

Resultados individuales del modelo de regresión logística para explicar la mortalidad de pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre

Variables	B	Error Estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	<u>95% C.I. para EXP(B)</u>	
							Inferior	Superior
Leucocitos	1.56	1.08	3.39	1	0.06	1.00	0.56	39.95
Buzby	1.09	0.68	2.55	1	0.13	2.79	0.73	11.66
Bacteriemia	-20.76	16769.8	0.00	1	0.99	0.00	0.00	.
Colonización	-19.72	15582.2	0.00	1	0.99	0.00	0.00	.
Constante	-2.22	0.67	6.95	1	0.00	0.05		

Fuente Estadística: Datos del estudio
Elaborado por: Autora

Si bien las variables incluidas en el modelo no muestran una asociación significativa con la mortalidad, el cambio de estas variables podría explicar hasta el 19,2% de la mortalidad.

Tabla 6

Resumen del Modelo de regresión logística para explicar la mortalidad de pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados con fiebre

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	1157.549 ^a	0.135	0.192

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 20 porque se ha alcanzado el número máximo de iteraciones

Fuente Estadística: datos del estudioElaborado por: autor.

IX. DISCUSION

Determinar el origen de la fiebre en pacientes oncológicos no neutropénicos es desafiante pero clínicamente necesario, implica una serie de gastos hospitalarios para su estudio clínico, microbiológico y radiológico a fin de una adecuada diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas^{98,99}.

En los pacientes oncológicos pese a todas las medidas profilácticas, dada su condición inmunológica, las infecciones continúan siendo una importante causa de mortalidad; es mayor en los neutropénicos (11,1%)⁹⁸ que en los no neutropénicos(4,3%)⁹⁸, según el grupo de Toussaint en el 2006, se analizó prospectivamente 477 episodios de fiebre de pacientes oncológicos (neutropénicos y no neutropénicos) en donde se concluyó que la causa de la fiebre de etiología infecciosa, no infecciosa y de causa no determinada correspondía a 67, 23 y 10% respectivamente de todos los casos.

En la presente tesis se estudió el comportamiento de 108 pacientes, con el objeto de responder si los pacientes oncológicos no neutropénicos hospitalizados febriles tienen o no factores clínicos, nutricionales y/o microbiológicos que se puedan identificar como causa de mayor mortalidad.

Esta pregunta fue respondida parcialmente.

A los 30 días la mortalidad del grupo fue de casi un tercio de los pacientes (29,6%). De los cuales la mayoría al momento del ingreso a hospitalización se encontraban en condiciones de manejo en sala general mas no con criterios de manejo en terapia intensiva, como lo demuestran los valores de SOFA (5.6 +- 1.8), y el bajo porcentaje de alteración del estado de conciencia (7,4%) e hipotensión arterial (6,5%).

Dentro del grupo no se encontró ninguna variable que demuestre de modo estadístico estar asociada a la mortalidad a 30 días, esto se debe probablemente, a que el grupo era homogéneo, adultos mayores, caquéticos, con cáncer en estadios avanzados y/o progresados y que presentaron al ingreso fiebre; estas condiciones son las determinantes globales de la mortalidad, la que aunque estadísticamente puede no tener una asociación significativa sin duda clínicamente la determina. La mortalidad en un paciente sin cáncer pero con los factores no oncológicos mencionados es ya alta, de hecho, en los Servicios de Medicina Interna es conocido que la mortalidad en pacientes de estas características es superior a la mortalidad global en pacientes sin ellas, reportándose un valor de 9,4% frente a 4,5% de la mortalidad estatal, según el estudio de Zapatero en España 2009¹⁰⁸.

Aunque la fiebre o su equivalente fue el punto de partida para considerar el estudio del paciente, se observó que el valor de la temperatura no es diferente entre los sobrevivientes y los fallecidos, aunque la comparación de medianas muestra una diferencia significativa es un error estadístico común, sin embargo al calcularlo por test U de Mann- Withney no hay diferencias. Esto se corresponde con estudios previos en donde se observa que la presencia o no de fiebre incluso en pacientes infectados puede no estar presente, como en el estudio realizado por Sylwia Wrotek *et al* en Polonia (2009), en donde sólo un 16,9% de los pacientes oncológicos reportan haber tenido episodio febril, en comparación a grupo control no oncológico 43,03%¹⁰⁰.

Esto tiene una explicación fisiopatológica sustentada en la teoría de la higiene ya propuesta en los 80's, en donde se manifestó que de hecho a mayores episodios febriles durante infecciones en la edad adulta, existe una menor recurrencia de cáncer en los mismos. Teniendo en cuenta, que esto revela el estado inmunológico con mayor actividad Th1, es un factor relevante a la hora del abordaje del paciente oncológico, que no tiene relación con su mortalidad directamente pero sí revela la capacidad de respuesta del organismo a daños inmunológicos de cualquier tipo⁹⁸⁻¹⁰⁰.

El comportamiento del promedio de leucocitos muestra ser diferente entre los sobrevivientes y los fallecidos, observándose leucocitosis de ingreso en los pacientes que fallecieron a los 30 días (ver *Tabla 3*). Aunque esto no tuvo efecto en la regresión logística binaria, revela una capacidad de respuesta ante la injuria inmunológica adecuada, es decir, podríamos hipotetizar que la inmunoedición que está ya alterada por el apareamiento del cáncer, puede tener cierto grado de respuesta normal con defensa del mismo mediante la leucocitosis, pero en pacientes como en este estudio, con estadíos clínicos avanzados y/o

progresados + condiciones nutricionales precarias (62% caquéticos), el apareamiento de un episodio febril cuya causa puede ser una infección de cualquier origen, es causa de alta mortalidad demostrándose en el modelo de regresión que el cambio de estas variables podría explicar hasta el 19,2% de la mortalidad. Esto es comparable con el estudio multicéntrico prospectivo realizado por Bozzeti et al de 414 pacientes en 10 centros de investigación (2006-2014), demostró que el espectro de condiciones nutricionales en los pacientes con cáncer avanzado y nutrición parenteral, condiciona su supervivencia a 3 y 6 meses, en donde el paciente caquético que representaba el 1/3 de los casos tiene una supervivencia a 3 y 6 meses de 29,4% y 8,4% respectivamente¹⁰¹.

Es en 2015, que el mismo grupo propuso un normograma de supervivencia, evaluado en 579 pacientes, en donde tomaba en cuenta a la escala de Glasgow, calidad de vida de Karnofsky, sitio del tumor y la extensión como factores pronósticos con una media de supervivencia de 3.2 meses (IC 95%: 3 – 3.7 m) se evidenció nuevamente una interacción significativa entre el sitio de tumor y su extensión, y el IMC falló en proveer cualquier contribución pronóstica¹⁰². La leucopenia (sin neutropenia) se asocia significativamente a una menor mortalidad a treinta días OR: 7.0 (IC95%: 0.88-55,69) (*Gráfico 8*), aunque en los pacientes con leucopenia al ingreso, no se observan diferencias en cuanto a las variables de estudio con el resto de los enfermos, concuerda con la observación fisiopatológica de infección, en la que si no hay un aumento de la respuesta con elevación en el reclutamiento de leucocitos no hay relación con la mortalidad.

La hipótesis de que la eosinopenia tiene relación con la mortalidad se descartó, al menos en este estudio; aunque no se debe excluir dicha teoría dado que es probable que el aumento del tamaño muestral permita afirmarla, conviene realizar estudios posteriores a este respecto, dado que la apreciación fisiopatológica afirma que en el paciente con cáncer predomina una condición Th2, que infiere el aumento de esta serie blanca, quizás por esto la respuesta a la infección debería ser eosinopenia.

La fiebre de etiología infecciosa en el paciente oncológico no neutropénico, se reportó como la principal causa de mortalidad, en pacientes con leucemia aguda, linfoma y carcinoma metastático, en quienes se realizaron necropsias corroborando que la infección es la causa de mortalidad en 75%, 50% y 30% respectivamente^{103 -105}.

En el estudio llevado a cabo por Shomali, sobre 248 pacientes con fiebre y estadios avanzados de cáncer (73%), se reportó la etiología infecciosa de la fiebre en un 24%¹⁰⁶. La fiebre de causa infecciosa en nuestros hallazgos se reportó en 44.4%(n=48) de los cuales 8.3%(n=9) tuvieron criterios de sepsis, con una mortalidad a 30 días superior en el caso de aquellos pacientes con temperaturas promedio superiores a 38,4C (p 0.09) lo que pese a no ser estadísticamente significativo es relevante, dado que no se la puede excluir como un factor asociado a mortalidad.

El análisis fisiopatológico de la fiebre como un reflejo de la respuesta inmunitaria, esdesgastante en el caso del paciente con cáncer, podría conjeturarse que el estudio en una muestra más grande de esta única variable podría aportar evidencia de mayor peso.

La hipotermia en nuestro estudio se encontró en el 6,5%, este porcentaje es llamativo, en el paciente caquéctico (62% de nuestro estudio) dado que el mecanismo influenciado por la

contractura muscular está disminuído (acción de la tiritona), el hecho de tener fiebre podría deberse al estado proinflamatorio con mecanismos aumentados de producción de IL1, IL6 y TNF, predominante sobre los otros mecanismos de aumento de temperatura corporal.

Teniendo en cuenta como se ha dicho, que la infección es la principal causa de mortalidad en el paciente oncológico no neutropénico, en este estudio se observó que el porcentaje de bacteremias al ingreso en el paciente con fiebre de origen infeccioso fue de un 42.6% (n=46) y únicamente 4.6%(n=5) la presentaron al quinto día de hospitalización, sin relacionarse significativamente con la mortalidad a 30 días. Al respecto, el estudio de vigilancia longitudinal en Reino Unido reportó una incidencia global de bacteremia en pacientes con cáncer (con y sin neutropenia) de 5.5/1000 admisiones. La bacteremia en pacientes con tumor sólido asociado a sepsis representa un 17%¹⁰⁷, lamentablemente en dicho estudio no se evaluó la relación que puede tener con la mortalidad, pero el hecho de que el paciente de nuestro estudio no fallezca por la comprobada presencia de bacterias en sangre podría deberse a que el tratamiento antibiótico de inicio fue adecuado en el 38.9%, y el resto se sometió a cambio/modificación de antibiótico a las 48 horas, permitiendo el control eficaz de la infección. Se requieren, de todos modos, posteriores investigaciones dado que es una variable que puede tener múltiples factores que la vuelven heterogénea.

El estudio de la procalcitonina para diferenciar causa infecciosa de no infecciosa en el paciente oncológico no neutropénico febril, tiene ciertas características que lo diferencian del paciente neutropénico.

El estudio más grande sobre este tema fue llevado a cabo por el grupo de Shomali y

colaboradores¹⁰⁶, en 248 pacientes febriles, demostrando que el aumento del nivel basal de PCT es un predictor de bacteremia, pero no de infecciones localizadas y podría ser un marcador de enfermedades metastáticas, lo que reafirma la observación ya realizada por Khallio sobre el poder discriminatorio de PCT en los pacientes oncológicos con bacteremia, pero que esta discriminación era mínima cuando se intentaba discriminar entre infecciones localizadas y tumores metastáticos¹⁰⁹. Shomali y su grupo también demostró que hay un aumento significativo de la PCT en los pacientes sépticos, así como determinar que el seguimiento a los 4-7 días establece un criterio de eficacia y control de las infecciones mediante la antibioticoterapia. Su alta especificidad (91%) permite que ante la presencia de valores iguales o superiores a 0.5 ng/ml sea posible predecir la presencia de bacteriemia e iniciar tratamientos antimicrobianos a la espera del resultado de los hemocultivos⁷².

En nuestra investigación en 108 pacientes oncológicos no neutropénicos febriles, el promedio de Procalcitonina al ingreso fue de 2.6 ± 9.9 , y a los diez días de 1.67 ± 9.3 y ninguno de estos valores tuvo una relación estadística significativa con la mortalidad a 30 días, por ejemplo, el mayor valor de Procalcitonina al ingreso en nuestro estudio fue de 100.4 y fue el caso de un paciente con cáncer de cabeza y cuello estadio IV y sin bacteremia. Teniendo en cuenta que la procalcitonina procede en infecciones graves de células como los macrófagos y los monocitos especialmente de origen hepático y de células neurocrinas de pulmón e intestino es lógico comprender su elevación en metástasis de dichos orígenes no relacionada con procesos infecciosos. A diferencia de los pacientes oncológicos neutropénicos febriles y los pacientes sépticos, en donde la PCT representa un criterio de gravedad y de riesgo de mortalidad como lo demostró el grupo de Caballero y

colaboradores en 2015, reportando valores superiores a 5 como factor de riesgo significativo.

En el paciente con cáncer, por circunstancias como la falta de apetito derivada de la enfermedad y los tratamientos, el mayor consumo energético por su enfermedad y dependiendo del primario: una menor capacidad gástrica, o por metástasis que impiden un tránsito intestinal adecuado; existe un desbalance entre proteína y energía disponible y de demanda, es por ello que Scores que utilizan sólo parámetros antropométricos como el IMC fallan en determinar el riesgo nutricional en el paciente con cáncer; en Francia se recomienda el seguimiento del estado nutricional mediante Score de Buzby, que toma en cuenta parámetro antropométrico (peso) y la albúmina. Bouillanne et al en 2005, además establece que mediante la identificación de la malnutrición mediante este Score, se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo de infección. de desnutrición severa, observando además que el aumento de citocinas proinflamatorias (como es el caso de los pacientes con cáncer) aumenta la ruptura y escape capilar de la albúmina, con ello no se puede excluir que la disminución de su concentración sérica refleje condiciones inflamatorias además del estado nutricional³⁶.

En el estudio comparativo entre IMC y Buzby realizado por Magnano y publicado el año pasado, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello entre Enero 2009 y Diciembre 2013 demostró que el diagnóstico nutricional mediante IMC no identifica la desnutrición en pacientes erróneamente catalogados como sobrepeso u obesidad, la que sí se identificó con el Score de Buzby¹¹⁰. En nuestra investigación, mediante Buzby llegamos al diagnóstico de caquexia en el 62% de pacientes contra un 38,9% mediante IMC.

Al relacionar el estado nutricional por Índice de Buzby y la mortalidad, no se encontró una diferencia significativa, los porcentajes de pacientes que fallecieron no diferían significativamente según el estado nutricional, $X^2(2,5.4) p=0.06$, (ver *Gráfico 7*).

La presencia de desnutrición (leve y severa) está asociada a mortalidad dentro de los 30 días de hospitalización OR: 3.45 (IC95%: 0,94 –12.58), si bien esta asociación no es significativa, tiene sustento fisiopatológico dado que la desnutrición en cualquier grado coloca al organismo en un estado catabólico proinflamatorio lo que produce en el paciente con cáncer una mayor injuria inmunológica.

Dentro del grupo de las bacteremias, se encontraron 50 tipos de bacterias, con una mayoría de especies grampositivas, lo cual coincide con el espectro bacteriano durante o después del tratamiento quimioterápico en neutropénicos febriles en donde el tipo de bacterias responsables ha variado, con especies Gram negativas en 1960, en los años 70 con mayoría de bacterias Gram positivas, en la actualidad, con una mayoría de estafilococos coagulasa negativos⁷. Si bien no fue objetivo de esta investigación, la mayor parte de las bacterias eran multisensibles, lo que al relacionarlo con la alta mortalidad coincide con la observación de que la presencia o no de bacteremia no guarda relación con la mortalidad a 30 días. Lo que clínicamente es concordante, pero estadísticamente no lo fue, es que el inicio de un antibiótico adecuado de inicio (OR 0,92), se encontró en prácticamente el doble de pacientes vivos que en los muertos, por tanto esto juega un papel protector para la mortalidad a 30 días.

X. CONCLUSIONES

- Fueron determinantes globales de la mortalidad a 30 días: adultos mayores, caquéticos, con cáncer en estadios avanzados y/o progresados y que presentaron al ingreso fiebre.
- La fiebre o su equivalente por sí sola, no es causa asociada a la mortalidad en 30 días en el paciente oncológico no neutropénico.
- En el paciente oncológico febril no neutropénico, la asociación cáncer avanzado – caquexia – leucocitosis podría ser una causa de mortalidad que explique hasta el 19,2% de los fallecimientos a 30 días.
- La primera causa etiológica de la fiebre en el paciente con cáncer avanzado es la infección, pero esta no necesariamente está asociada a la mortalidad a 30 días.
- La presencia de bacteremia al ingreso y al 5to día no se asoció a mayor mortalidad a 30 días.
- La procalcitonina en el paciente oncológico no neutropénico febril, no se relaciona con la mortalidad a 30 días.
- El score nutricional de Buzby es un parámetro útil para conocer el estado nutricional en el paciente oncológico y resulta mejor que el IMC en este aspecto. Mediante Buzby llegamos al diagnóstico de caquexia en el 62% de pacientes contra un 38,9% mediante IMC.
- Existe una correlación clínica entre la desnutrición y mortalidad a los 30 días en los pacientes oncológicos no neutropénicos febriles.

XI. BIBLIOGRAFIA:

1. Cancer Incidence in Five Continents, Vol X, WHO 2014.
2. Clinical Practice Guidelines, Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines 2010.
3. MAKI DG, The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective Studies, 2006, Mayo Clin Proc 81:1159–1171
4. DICKSTEIN P, Cancer patients with fever and suspected infection can be treated with a single 'new-generation' beta-lactam antibiotic, Collaboration Cochrane, June 2013
5. RHINER M, SLATKIN NE. Pruritus, fever, and sweats. In Ferrell BR, Coyle N. Textbook of Palliative Nursing, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2006, pp 345-363.
6. CHRISTOPHER R. F, Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, J OncolPract, 2013
7. VISCOLI, C. CASTAGNOLA E, Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients, Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Chapter 309, pag 3793.
8. Página web del Ministerio de Salud Pública del Ecuador: <http://www.salud.gob.ec/ministerio-de-salud-garantiza-acceso-a-la-salud-de-pacientes-con-cancer-2/>
9. Página web del Ministerio de Salud Pública de Francia: <http://www.sante.gouv.fr/cancer.html>
10. Cancer Immunotherapy. Immune Suppression and Tumor Growth. Second Edition. 2013, pp. 655, Eur 69.71, ISBN: 978-0-12-394296-8. Academic Press, San Diego, CA, USA.
11. DONNELLY, J; BLIJLEVEN N; BEN DE PAUW; Infections in the Immunocompromised Host: General Principles; Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Chapter 309, pag 3781- 3790
12. MACKPWIACK PA, WASSERMAN SS, LEVINE MM. A critical appraisal of

98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich, JAMA 1992; 268:1578.

13. RHINER, Oxford Palliative Medicine 2006.
14. SANZ, P; RAMOS, M, Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid 2005.
15. ESCOBAR Y NUÑEZ, Tratado de la fiebre, y sus principales diferencias, que para uso de sus discipulos escribió y dexó en borrador a Juan García Cornero, Granada 1803
16. OSTEHLIM, M; HEDBERG, C; Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Chapter 13, Section C, pag 179 – 186.
17. J. HAMMEL, Hypothalamic control of body temperature: insights from the past, J Appl Physiol, 1963.
18. STITT J, Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. Yale J Biol Med, 1986.
19. MACKOWIACK PA, Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. Ann Intern Med 1987.
20. ROUSH, Understanding drug-induced febrile reactions, Texas 1993.
21. EYER F, Bench-to-bedside review: mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity, (Eyer F, Crit Care 2007).
22. NINMO SM, KENNEDY BW, TULLET WM, BLYTH AS, Drug-induced hyperthermia. Anaesthesia. 1993;48(10):892.
23. MACKOWIACK PA, LEMAISTRE CF, Neuroleptic malignant syndrome. Caroff

- SN, Mann SC, Med Clin North Am. 1993;77(1):185. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann InternMed* 1987; 106:728.
- 24.** BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS ET AL, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann InternMed*. 1966;64:328-340.
- 25.** DALAL, Pathophysiology and management of fever, Oncology 2006.
- 26.** CARMONA- BAYONAS, Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study, ASCO 2015.
- 27.** Identifying Patients at Low Risk for FN Complications: Development and Validation of the MASCC Risk Index Score, 2014. <http://www.mascc.org/mascc-fn-risk-index-score>.
- 28.** EUN HA Y, SONG JH, KANG WK ET AL. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *SupportCareCancer* 2011;19:1761–1767.
- 29.** FELD R, PAESMANS M, FREIFELD AG, KLATERSKY J, PIZZO PA, ROLSTON KV, RUBENSTEIN E, TALCOTT JA Talcott JA, Walsh TJ. Immunocompromised Host Society; Multinational Association for Supportive Care in Cancer. Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia: updated guidelines of the Immunocompromised Host Society/Multinational Association for Supportive Care in Cancer, with emphasis on outpatient studies. *ClinInfectDis*. 2002;15;35(12):1463-8.
- 30.** MAUBON, J. Infect PCR in patients with malignancies and suspected sepsis; Olofsson, ClinInf Dis 2007, Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance
- 31.** Guía de toma de hemocultivos, Sociedad Andaluz de Infectología, 2010.
- 32.** BOBB, Walsh: Palliative Medicine , 1st ed. CHAPTER 162 – Fever and Sweats.

- 33.ZAZZO, Dénutrition: une pathologie deconnue en societédabondance, Ministère de Sante, France 2009
- 34.M. APRO, STRASSER F. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force, Switzerland, Germany, Italy, UK, USA, Denmark, Norway, Oxford Journals. February 2011.
- 35.BOUILLANNE ET AL, GeriatricNutritionalRiskIndex, Anales de Nutrición Clínica de Norteamérica 2005.
- 36.MASON J., Nutritional Assessment and Management of the Malnourished Patient, Chapter 4. Walsh: Palliative Medicine , 1st ed. 2008
- 37.KAUKONEN, BAILEY, PILCHER, COOPER, BELLOMO. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis, NEJM 2015.
- 38.BATES DW. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. JAMA. 1991; 265(3):365-369.
- 39.O NEILL P., Nutrition Management of Patients with Malignancies of the Head and Neck , 2011
- 40.FREIFELD A, MARCHIGIANI D, WALSH T ET AL. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:305–3011.
- 41.KERN WV, CORNETTA A, DE BOCK R ET AL. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;314:312–318.
- 42.KLASTERSKY J, PAESMANS M, RUBENSTEIN EB, BOYER ET COL, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J ClinOncol. 2002;Aug;18(16):3038-51.
- 43.KLASTERSKY J, PAESMANS M, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. SupportCareCancer 2013;May;21(5):1487-95.

44. LYMANN G, KUDERER N, CRAWFORD B ET AL. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117:1917–1927.
45. TALCOTT JA, FINBERG R, MAYER RJ ET AL. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *ArchInternMed* 1988;148:2561-2568.
46. CHUMPITAZI BF, Characteristics and clinical relevance of the quantitative touch-down major surface glycoprotein polymerase chain reaction in the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*, *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2008;26 Supl 9:58-65)
47. AZEVEDO ET AL, Cytomegalovirus infection in transplant recipients, *Clinics* vol.70 no.7 São Paulo July 2015
48. NEGRINI ET AL, Prevalence of the archetypal regulatory region and sequence polymorphisms in nonpassaged BK virus variants, *J. Virol.* September 1991 vol. 65 no. 9 5092-5095.
49. CHEN ET COL, Development and Validation of a qRT-PCR Classifier for Lung Cancer Prognosis, *J ThoracOncol*. 2011 Sep; 6(9): 1481–1487.
50. ABIDI, KHOUDRI ET COL, Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units, 2008
51. FERNANDEZ GOMEZ, MONZON, Anemia como factor pronóstico independiente en pacientes con carcinoma renal, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, España 2009, Elsevier España.
52. GARCES A., Cancer Control in Low- and Middle-income Countries: The Role of Primary Care Physicians
53. RODRIGUEZ-FRIAS E., Cancer Chemotherapy I: Hepatocellular Injury , *Clin Liver Disease* (2007) 641–662
54. SCHNEIDER S., VEYRES P., Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections, *British Journal of Nutrition* (2004), 92, 105–111 DOI: 10.1079/BJN20041152
55. MASON J., Nutritional Assessment and Management of the Malnourished Patient, Chapter 4. Walsh: Palliative Medicine , 1st ed. 2008
56. MICHAEL T , Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Chapter 13, Section C, pag 179 – 186.

57. HAMMEL HT, JACKSON DC, STOLWIJK ET AL, Temperature regulation by hypothalamic proportional control with an adjustable set point. *J Appl Physiol*. 1963;18:1146-1154.
58. HOLST, LTB et al for the Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock (TRISS Trial), *NEJM* 2014.
59. ROUSH MK, NELSON KM, Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm*. 1993;NS33(10):39. Department of Pharmacology, University of Texas Health Science Center at San Antonio.
60. GENNIS MA, VEMURI R, BURNS EA, HILL JV, MILLER MA, SPIELBERG. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin, *Am J Med*. 1991;91(6):631
61. MACNEIL M, HAASE DA, TREMAINE R, MARRIE TJ. Fever, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, hepatitis, and dermatitis: a severe adverse reaction to minocycline., *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(2 Pt 2):347.
62. ARELLANO F, SACRISTAN JA, Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother*. 1993;27(3):337.
63. FORNI AL, MURRAY HW, Drug fever induced by heparin. *Am J Med*. 1992;92(1):107.
64. MILLS EM, RUSNYIAK DE, SPRAGUE JE, The role of the sympathetic nervous system and uncoupling proteins in the thermogenesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82(12):787.
65. CUNHA BA, Vancomycin. *Med Clin North Am*. 1995;79(4):817.
66. DALAL S, ZHUKOVSKY DS. Pathophysiology and management of fever, *Support Oncol* 2006;4:9-16.
67. BART B., LYCKHOLM L, COYNE P, Fever and Sweats, University of Cleveland, Chapter 162, 2014
68. MAUBON, Therapeutic impact and diagnostic performance of multiplex PCR in patients with malignancies and suspected Sepsis, *J. Infect* 2010
69. LARSEN HH, MASUR H, KOVACS JA, GILL VJ, SILCOTT VA, KOGULAN P, et al. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance, Olofsson, *Clin Inf Dis* 2007. Development and evaluation of Quantitative, Touch-Down Real-Time PCR assay for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2002;40:490-4.

- 70.COLOMBET, POUCHOT J, KRONZ V, HANRAS X, CAPRON L, DURIEUX P, WYPLOSZ B, MAJ 2010: VS ou CRP ? Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR=VC) and C-Reactive Protein (CRP) in Hospital Practice, Volume 123, Issue 9, Pages 863.e7-863.e13 September 2010
- 71.NIMPTSCH K, ALEKSANDROVA K, BOEING H, Association of *CRP* genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk, International Journal of Cancer, Volume 136, Issue 5, pages 1181–1192, 1 March 2015
- 72.AZNAR – OROVAL E, SANCHEZ YEPEZ M, LORENTE – ALEGRE P, JUAN-GADEA, ORTIZ B, PEREZ BALLESTERO P, PICON ROIG I, Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Volume 28, Issue 5, May 2010, Pages 273-279
- 73.MUÑOZ COLMENERO A, RINCON DE PABLO L, NIETO P, SANDOVAL M, SAENZ M, BUCES E, MORALES V. **Marcadores de Sepsis: Situación actual**, .Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Ciudad Real. España 2014
- 74.CHAUDARY N ET AL, Significance of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in children and young adults with febrile neutropenia during chemotherapy for cancer: a prospective study. J PediatrHematolOncol. 2012 Nov;34(8):617-23. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182677fc6.
- 75.F.M BRUNHORST ET COL.,Procalcitonin, Creactive protein and APACHE II score risk for evaluation in patients with severe pneumonia, 2002 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 8:93-100
- 76.WILLIAMS, MOSHER DF. Disseminated intravascular coagulation. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Fuise B, Cohen HJ, Silberstein LE.Eds. Hematology: Basic principles and practice. (2.^aed). New York. Churchill Livingstone 1995; 1758-1769.
- 77.SELIGSOHN U. Disseminated intravascular coagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. Eds Hematology. (Fithed) New York. Mac Graw Hill. 1995; 1947-1516.
- 78.BECKER AT AL, Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia,, ComprCancNetw 2012;10:628-653
- 79.ALMAGRO, Hemostasia y cáncer. I. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer, Artículo de revisión, 2005.

80. REES D, GRIMWADE D, LANGABEER S, Influence of genetic predisposition to thrombosis on natural history of acute promyelocytic leukaemia, , British Journal of Haematology, Volume 96, Issue 3, pages 490–492, March 1997.
81. PECES, Malignancy and chronic renal failure, 2003, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
82. KATO S, CMIELEWSKI M, Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease, CJASN September 2008 3(5): 1526-1533; published ahead of print August 13, 2008, doi:10.2215/CJN.00950208.
83. NOSRATOLA D, VAZIRI, Effect of uremia on structure and function of immune system, J Ren Nutr. 2012 January ; 22(1): 149–156. doi:10.1053/j.jrn.2011.10.020
84. GOMEZ F, RUIZ P, SCHREIBER AD. Impaired function of macrophage Fc γ receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. N Engl J Med 1994; 331: 1122-1128.
85. GARFIA M, Función de los polimorfonucleares en la cirrosis hepática, Tesis doctoral 2008, España.
86. QUIÑONEZ L, Papel de las enzimas citocromo p450 en el metabolismo de fármacos antineoplásicos: Situación actual y perspectivas terapéuticas, Scielo, 2008
87. BERGERON A, Association of *CRP* genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk, IJC, Volume 136, Issue 5.
88. HUSSENET C, BERGERON A, Infection pulmonaire chez le patient non VIH, Traité de médecine (5e Edition).
89. PATOUT M, BERGERON A; Pneumopathies infectieuses chez les patients d'oncohématologie, la lettre de l'infectiologue, 2014.
90. Infecciones en el paciente oncológico, texto gratuito de la OPS, <http://www.ops.org.bo/textocompleto/nonco32445.pdf>
91. SIMON A, FLEISHCK G, HUSAN C. et al., Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 21 (9): 592-596.
92. ENGLEHART S, GLASMACHER A, EXNER M, et al. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23 (5): 244-248.
93. ANSM – L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 – novembre 2014

94. TOUS ENSEMBLE, SAUVONS LES ANTIBIOTIQUES- RESISTANCES, Ministerio de Salud Francés 2015.
95. Antibióticos buen uso, en página web de Ministerio de Salud Francés, <https://www.antibio-responsable.fr>
96. LOPES FERREIRA, PERES B, BROSS A, MELOT C, Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients, 2001, JAMA.
97. NAGY – AGREN S. ET AL , Management of Infections in Palliative Care Patients with Advanced Cancer, 2006, JJC.
98. TOUSSAINT ET AL, Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes), Supportive Care in Cancer, Marzo 2006.
99. KUDLOWITZ, Neoplastic Fever: Pathophysiology, Clinical Features, And Diagnostic Assessment, Clinical correlations, 2014, web: <http://www.clinicalcorrelations.org/?p=7966>
100. WROTECKET AL , Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls, Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, 2009, Vol 3, No 1, 031-035
101. BOZZETI ET AL, The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients, Annals of Oncology 25: 487–493, 2014 doi:10.1093/annonc/mdt549 Published online 9 January 2014
102. BOZZETI ET AL, Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition, Annals of Oncology 26: 2335–2340, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv365 Published online 7 September 2015
103. POURNIMA ET AL, Use of PCR for diagnosing bacteremia and fungemia in neutropenic cancer patients with fever, J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr e21030), ASCO 2014.
104. CASAZZA, DUVALL, CARBONE, Infection in lymphoma. Histology, treatment, and duration in relation to incidence and survival. JAMA, 1966; 197: 710-716.
105. HERSCH, BODEY, NIES, EM, Causes of death in acute leukemia. A ten-year study of 414 patients from 1954-1963. JAMA; 1965.

- 106.** SHOMALI ET COL, Can Procalcitonin Distinguish Infectious Fever From Tumor-Related Fever in Non-Neutropenic Cancer Patients?, J. Cancer, 2012.
- 107.** GUDIOL ET AL, Bloodstream infection in patients with solid tumors. Bloodstream infection in patients with solid tumors, Virulence, DOI: 10.1080/21505594.2016.1141161
- 108.** ZAPATERO ET COL, Mortalidad en los Servicios de Medicina Interna, Elsevier España 2009.
- 109.** KALLIO R, SURCEL HM, BLOIGU A, SYRJALA H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. Eur J Cancer. 2000;36:889-894.
- 110.** MAGNANO ET COL, The nutritional assessment of head and neck cancer patients, Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Dec;272(12):3793-9. doi: 10.1007/s00405-014-3462-z. Epub 2014 Dec 23.

XII.ANEXOS

1. POSTER 1 Entregado a su aprobación para Congreso de Infectología en Francia, RICAI 2014.
2. HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS
3. APROBACION COMITÉ DE ETICA DE FRANCIA(con traducción en español)
4. FOTOGRAFIAS